

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U, N° 57

Année scolaire 1940-41

SUR QUELQUES DÉRIVÉS
DE L'ACIDE STÉARIQUE
ET LEUR UTILISATION EN PHARMACIE

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le

Juillet 1941

par

Pierre MALANGEAU

Ancien Interne, Lauréat des Hôpitaux de Paris

JURY

} MM. FABRE, Président,
HERISSEY, Professeur,
CHARONNAT, Maître de Conférences.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcleux, 29
1941



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U. N° 57

Année scolaire 1940-41

SUR QUELQUES DÉRIVÉS
DE L'ACIDE STÉARIQUE
ET LEUR UTILISATION EN PHARMACIE

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le juillet 1941

par

Pierre MALANGEAU

Ancien Interne, Lauréat des Hôpitaux de Paris

JURY

{ MM. FABRE, Président.
HERISSEY, Professeur.
CHARONNAT, Maître de Conférences.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1941

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION



MM. DAMIENS, *Doyen*, O. ✱, ☉ I.
H. HERISSEY, *Assesseur*, ✱ ☉ I.
H. J. LIONNET, *Secrétaire*, ☉ I.

PROFESSEURS

GORIS, O. ✱, ☉ I	Pharmacie galénique.
DAMIENS, O. ✱, ☉ I	Chimie minérale.
HERISSEY, O. ✱, ☉ I	Chimie biologique.
N...	Chimie organique.
SOMMELET, ✱, ☉ I	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ✱, ☉ I	Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I	Zoologie.
DELABY, ✱, ☉ I	Pharmacie chimique.
PICON, ✱, ☉ I	Physique.
MASCRÉ, ✱, ☉ I	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.
BACH, ✱, ☉ I	Botanique générale.
N...	Chimie analytique.

Doyens honoraires : M. RADAIS, O. ✱, ☉ I. — GUÉRIN, O. ✱, ☉ I.

Professeurs honoraires :

MM. BÉHAL, G. O. ✱, ☉ I., DÉLÉPINE, O. ✱, ☉ I., LEBEAU, O. ✱, ☉ I.,
Membres de l'Institut,
PERROT, C. ✱, ☉ I., COUTIÈRE, O. ✱, ☉ I., BOUGAULT, O. ✱, ☉ I.
et LUTZ, ✱, ☉ I

MAITRES DE CONFERENCES

FLEURY, ☉ I	Hydrologie et Hygiène.
BEDEL, ✱, ☉ I	Minéralogie et Législation et Déontologie pharmaceutiques.
REGNIER, ☉ I	Bactériologie.
CHARONNAT, ☉ I	Chimie et Pharmacie Chimique.
JANOT, ☉ A.	Pharmacie galénique et Biologie végétale.
VALETTE, ☉ A	Histoire naturelle.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DOMANGE, ☉ A.	Travaux pratiques de 1 ^{re} année	Chimie générale et pharmaceutique.
GAUTIER, ☉ A.	Travaux pratique de 2 ^e et 3 ^e année.	Chimie analytique.
PARIS		Micrographie.
CORRIEZ, ☉ A		Physique.
DAVID, ☉ I		Microbiologie.
GUILLOT		Chimie biologique.
		Bromatologie et Pharmacie chimique

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER, ☉ A.

A MA MERE

A MA SŒUR

En témoignage d'affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FABRE

Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Paris
et à l'Institut d'Hygiène industrielle et de Médecine du Travail
de la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Pharmacien en chef du Groupe Hospitalier Necker-Enfants-Malades
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Hommage de profonde grati-
tude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. HERISSEY

Professeur de Chimie Biologique
à la Faculté de Pharmacie de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Pharmacien Honoraire des Hôpitaux de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter de faire par-
tie de notre jury.*

A MONSIEUR R. CHARONNAT

Maitre de Conférences
à la Faculté de Pharmacie de Paris
Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux

*Remerciements et Hommages
respectueux.*

A MON MAITRE D'INTERNAT

MONSIEUR H. LEROUX

Docteur ès-sciences physiques

Chef de Travaux pratiques, honoraire,
à la Faculté de Pharmacie de Paris

Pharmacien en chef de l'Hôpital Saint-Louis

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui, pendant les années passées près de lui, n'a jamais cessé de nous guider avec tant de bienveillante et affectueuse sollicitude; en gage de profonde gratitude et de respectueux attachement.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE PHARMACIE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. SOUBIRAN
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

A MONSIEUR E. PERTHUISOT
Pharmacien, ancien Interne des Hôpitaux de Paris

INTRODUCTION

Au mois d'août 1939, M. H. LEROUX, en nous faisant le grand honneur de nous confier la direction du Laboratoire de Chimie Biologique de la Pharmacie de l'hôpital Saint-Louis, nous chargea de chercher des produits de remplacement éventuels pour la préparation des pommades.

La confection des pommades pour les différents services de l'hôpital Saint-Louis, exige, en effet, plus de neuf tonnes d'excipients par an: il était nécessaire de songer dès lors à une pénurie possible de corps gras.

Ne nous arrêtant pas aux excipients réalisables avec les différents gels (gels de silice, gels d'alumine), en raison de la rapidité avec laquelle ils se dessèchent, nous avons cherché à utiliser les propriétés émulsionnantes des stéarates de glycols. Nous avons été orienté dans cette voie à la suite de la mise au point, en 1937, par M. LEROUX d'une pommade au benzoate de benzyle, dans laquelle l'introduction de 15 p. 100 de monostéarate de diéthylèneglycol avait modifié de façon heureuse l'aspect de la préparation.

Nous avons été ainsi amené à étudier les propriétés des esters obtenus par combinaison de l'acide stéarique et des glycols ou de leurs dérivés. Ensuite, le stéarate d'éthanolamine, très émulsionnant lui aussi, nous a permis de réaliser, joint aux esters précédents, des prépa-

ractions pouvant servir d'excipient. Le comportement de ces excipients avec les sels métalliques, nous a conduit à préparer un certain nombre de stéarates métalliques et à considérer quelques unes de leurs propriétés, notamment leur stabilité en présence des solvants organiques. Parmi ces stéarates métalliques, le stéarate d'aluminium a permis la réalisation d'un excipient de formule tout à fait différente des précédentes, et qu'il complète heureusement.

Les différents éléments de notre travail sont exposés selon le plan suivant:

Introduction:

Première partie: Consacrée à l'étude des corps suivants:

I. — Acide stéarique.

II. — Glycols, en particulier diéthylène glycol propylène glycol et leurs stéarates.

III. — Ethanolamines et leurs stéarates.

IV. — Stéarate d'aluminium.

Deuxième partie: Réservée à l'étude des applications des composés étudiés dans la première partie:

Chapitre I: Emploi du stéarate d'éthanolamine comme émulsionnant.

Chapitre II: Préparation d'excipients pour pommades à base de stéarates de diéthylèneglycol et d'éthanolamine.

Etude de ces excipients sous les divers points de vue:

- a) De leur comportement avec les sels métalliques.
- b) De leur dessiccation spontanée.

c) Du développement cryptogamique dont ils peuvent être l'objet.

d) De leur toxicité éventuelle.

Chapitre III: Préparation d'excipients pour pommades à base d'huiles de pétrole purifiées, solidifiées par le stéarate d'aluminium.

Conclusions.



Nous tenons à remercier M. le Professeur R. FABRE qui a bien voulu nous inscrire dans son laboratoire et suivre notre travail avec un intérêt toujours bienveillant. Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre vive gratitude pour avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

Que M. le Professeur HERISSEY, qui nous a toujours réservé le meilleur accueil, et M. CHARONNAT, Maître de Conférences, trouvent ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre reconnaissance pour avoir accepté de faire partie de notre jury.

Nous ne remercierons jamais assez M. H. LEROUX, Pharmacien-Chef de l'Hôpital Saint-Louis, pour la sollicitude éclairée avec laquelle il nous a toujours guidé. Durant les six années passées près de lui comme interne, puis comme chef de laboratoire, nous avons pu profiter de son enseignement quotidien, de ses conseils judicieux. Nous n'avons jamais fait appel en vain à son indiscutable autorité scientifique et il n'a jamais cessé de nous prodiguer ses encouragements avec la bonté et la simplicité qui lui ont attiré l'estime et les sentiments affectueux de tous ses internes.

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre atta-

chément profondément respectueux et de notre vive reconnaissance.

M. HARLAY, Pharmacien des Hôpitaux, auprès duquel nous avons travaillé dans une atmosphère de cordiale camaraderie et qui ne nous a jamais marchandé ses conseils et son aide voudra bien croire à notre profonde amitié et à la grande estime que nous lui portons.

Nous prions M. CORRIEZ, Chef de Travaux Pratiques de Physique, qui a bien voulu nous compter au nombre de ses moniteurs, de bien vouloir accepter l'expression de nos sentiments d'amitié respectueuse.

Que nos camarades d'internat de l'Hôpital Saint-Louis veuillent recevoir l'assurance de notre sincère amitié.

Nous n'aurions garde d'oublier ceux qui nous ont aidé au cours de ce travail, M. le Professeur GOUGEROT, MM. les Docteurs FLANDIN, SEZARY, TOURAINE, TZANCK, WEISENBACH, médecins de l'hôpital Saint-Louis, ainsi que le Docteur PIGNOT, qui ont bien voulu suivre avec leur haute compétence tous nos essais cliniques. Nous exprimons toute notre gratitude à M. le Professeur LAUNOY, qui nous a fait profiter de son abondante documentation sur la toxicité des glycols. Nous remercions également notre camarade LEPESME, chef de travaux à l'Institut National Agronomique, qui nous a aimablement procuré des souches de champignons.

P R E M I E R E P A R T I E



ACIDE STEARIQUE



L'acide octodécyclique normal, $C_{17} H_{35} - CO_2H$, ou acide cétylacétique est désigné par la nomenclature vulgaire sous le nom d'acide stéarique. Il est aussi commercialement dénommé : *Stéarine*, vocable qui devrait être normalement réservé à l'ester triglycérique.

L'acide stéarique, découvert en 1811 par CHEVREUL, est très répandu dans la nature.

On peut le rencontrer à l'état libre dans certains végétaux :

Dans l'écorce du *Prunus Serotina* (1).

Dans la résine de Jalap (2).

Dans divers champignons (3).

Dans les enduits cireux recouvrant les pommes et les poires (3).

Dans la coque du Levant.

Il se trouve également dans le règne animal, dans certains calculs, en particulier dans les calculs biliaires.

Il peut être combiné à divers alcools, dans l'huile de *Cedrus Léodora*, dans l'essence d'*Artemisia arborescens* dans le blanc de baleine.

Mais il est abondamment rencontré dans les matières grasses d'origine végétale et animale, dont il est un constituant presque constant sous forme d'ester du glycérol (soit ester du seul acide stéarique, soit ester mixte).

Dans le règne végétal, cet ester existe dans le beurre de cacao, le beurre de Karité, l'huile de colza, l'huile d'olive, de coton, de palmiste, de coco, de maïs, de Soja, de ricin, dans les graisses de *Datura Stramonium*, de courge, de tabac, dans les fruits du brindonnier.

La découverte de l'acide stéarique dans les fruits du Brindonnier, *Brindonia Indica* (GUTTIFERES), par BOUIS et PIMENTEL (4) a permis, à ces auteurs, d'isoler pour la première fois, d'une substance végétale, de l'ester stéarique du glycérol à l'état pur, et partant, dans extraire directement de l'acide stéarique pur.

Dans le règne animal, on le trouve dans la graisse humaine, dans celles de bœuf, de mouton, de cheval, de porc, d'oie, dans le beurre, les huiles de poisson (hareng, baleine), les huiles de foie de morue et de requin dans les lécithines du cerveau humain.

FORMATION :

1°) On peut effectuer la synthèse partielle à partir de l'alcool cétylique, par décomposition à l'aide de la soude alcoolique, de l'éther cétylacétique

$\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{CO}_2 - \text{C}_2 \text{H}_5$, ou bien, par décomposition par



la chaleur de l'acide cétylmalonique.

2°) Par réduction des acides non saturés en C_{18} :

Oléïque, élaïdique, pétrosélinique, linoléique, linolé-nique.

On utilise l'hydrogène en présence de catalyseurs, (Nickel à 280°C ou platine à la température ordinaire). Cette hydrogénation peut s'effectuer également sur les glycérides de l'acide stéarique.

3°) Par réduction, par l'hydrogène naissant, des dérivés halogénés des acides non saturés.

PREPARATION :

On part industriellement de suifs de mouton ou de bœuf, formés à peu près entièrement d'esters glycériques des acides palmitique, stéarique et oleique.

La saponification de ces suifs est conduite, dans les stéarineries et dans les savonneries, par divers procédés : action de la vapeur d'eau, sous pression, soit seule, soit en présence de chaux, de magnésie ou d'oxyde de zinc, ou bien action de l'acide sulfurique.

On obtient ainsi, soit les sels de calcium des acides gras, soit les acides gras eux-mêmes. Dans le premier cas, il suffit de traiter par un acide, pour libérer les acides gras.

On purifie alors les acides gras recueillis, en les soumettant à la distillation par la vapeur d'eau : il se solidifie en partie, un mélange jaunâtre dont on sépare l'acide oleique, par expression à température modérée. La masse solide obtenue est formée surtout d'un mélange d'acide stéarique et palmitique. On continue les expressions en opérant à des températures de plus en plus élevées, pour séparer l'acide stéarique. On aboutit ainsi à l'acide stéarique commercial qui renferme encore de petites quantités d'acide palmitique.

On peut également saponifier l'ester stéarique du glycérol obtenu, par l'hydrogénation catalytique, signalée dans les procédés de formation, réalisée sur des huiles variées, surtout sur les huiles de poisson.

La préparation synthétique a été étudiée surtout en Allemagne, par oxydation de la paraffine et de divers produits de distillation des huiles minérales. L'opération est réalisée par divers procédés (air comprimé, ou oxygène dilué) sous des pressions variables et en utilisant divers catalyseurs (Fer, Manganèse, Cuivre). F. FISCHER et W. SCHNEIDER (5) par chauffage à 170°C de paraffine, en pré-

sence de solution de carbonate de soude, obtiennent en faisant passer un courant d'air comprimé, un rendement en acides gras supérieurs allant jusqu'à 90 p. 100, à condition d'opérer en présence d'eau pour éviter des polymérisations. (6).

De gros efforts ont été réalisés, toujours en Allemagne, depuis quelques années, pour obtenir des acides gras de synthèse destinés à fournir soit des savons, soit des corps gras alimentaires par condensation avec la glycérine. La méthode consiste à combiner l'hydrogène contenu dans certains gaz industriels, dérivés le plus souvent de la houille, et l'oxyde de carbone, dérivé lui aussi de la houille, en opérant vers 200° C à la pression atmosphérique, en présence d'un catalyseur : il se forme de nombreux hydrocarbures dont l'oxydation fournit des acides gras (Procédé FISHER).

Dans la méthode de WIETZEL, on réalise l'oxydation par de l'oxygène seul ou de l'air suroxygéné ou non, chargé ou non de gaz oxydants comme les vapeurs nitreuses, sur des carbures fondus, à une température comprise entre 80° et 120°C. On obtient des acides gras à chaîne ouverte, plus courte que celle des hydrocarbures employés; la grande difficulté réside dans la nécessité d'éviter, le plus possible, la formation de produits suroxygénés dont l'élimination est par la suite difficile, et dont la présence, même en faibles quantités, est très gênante pour certaines applications, comme la fabrication des savons. Le mélange d'acides gras et de produits suroxydés, est soumis à une saponification par une lessive d'alcali caustique.

On enlève la fraction insaponifiable, par l'action de solvants variés (mélange d'alcool propylique et d'alcool butylique, ou certaines fractions d'éther de pétrole). La solution de savon, après une distillation des solvants

volatils, qu'elle peut avoir retenus, est traitée par un acide pour régénérer les acides gras.

Ces acides gras sont utilisés, d'après WIETZEL, pour la préparation, d'une part de savons et d'autre part, de glycérides alimentaires. Cet auteur déclare avoir ainsi préparé des graisses de consistance différentes, depuis celle des suifs jusqu'à celle de l'axonge (7).

L'acide stéarique obtenu par ces divers procédés n'est jamais un produit parfaitement pur. Le Codex dit, en particulier, que l'acide stéarique officinal est un mélange contenant en proportions variables, divers acides gras, notamment l'acide stéarique et l'acide palmitique.

Nous ne citerons que pour mémoire, le procédé de purification de CHEVREUL, qui consiste à faire un savon de potasse avec le suif, puis à décomposer ce savon par l'eau pour obtenir un stéarate et un palmitate de potasse peu solubles : ces sels sont traités par l'alcool qui dissout plus aisément le palmitate. On décompose ensuite le stéarate par un acide.

L'obtention de l'acide pur peut se faire par divers procédés :

1°) — *Passage par le Stéarate acide de Potassium*
(méthode BERTHELOT et PEAN DE SAINT GILLES (8).

On prépare ce sel au moyen de l'acide stéarique, et d'un poids de potasse égal à la moitié de la quantité théorique pour la stricte neutralisation. On fait cristalliser le sel acide dix à douze fois dans l'alcool bouillant, jusqu'à ce que le point de fusion de l'acide qu'on peut en retirer soit devenu égal à 69,3°C. On décompose alors le bistéarate, bien débarrassé de l'alcool, par l'acide sulfurique étendu. On distille enfin l'acide dans le vide.

2°) — *Méthode de HEINTZ (9).*

Une petite quantité d'acide est dissoute dans l'alcool et on précipite la solution bouillante, en partie seulement, par une solution concentrée d'acétate de baryte, plomb ou magnésie. La liqueur alcoolique laisse déposer du stéarate, qu'on décompose par l'acide chlorhydrique étendu. On fait cristalliser l'acide stéarique, et on réitère les précipitations partielles jusqu'à ce que le point de fusion soit constant.

3°) — *Méthode des précipitations fractionnées.*

On effectue une série de précipitations de l'acide stéarique dans l'alcool chaud, jusqu'à ce que le point de fusion soit constant. C'est cette méthode que nous avons utilisée pour obtenir de l'acide pur, en suivant le procédé indiqué par GUEUX (10).

On dissout 90 gr. d'acide stéarique impur, à chaud, dans 1.500 cc. d'alcool à 95°. On porte à l'ébullition dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant, pendant une demi-heure, en présence de noir animal. On filtre la solution chaude, puis on la refroidit sous un courant d'eau froide en agitant. On filtre à la trompe l'acide ainsi soumis à la cristallisation troublée. On le sèche à basse température : c'est l'acide A qui fond à 66,5°C. Le filtrat est concentré par distillation de 500 cc. d'alcool et, après refroidissement, on recueille une nouvelle quantité d'acide B qui fond à 61,5°C. On recommence ensuite le même traitement sur les échantillons A et B et ainsi de suite. On obtient alors, sans pousser trop loin la suite des cristallisations, un acide fondant entre 69 et 69,5°C. Malheureusement le rendement est très faible : il ne dépasse pas 7,5 p. 100.

PROPRIETES :

L'acide stéarique commercial se présente en masses compactes, dures d'un blanc plus ou moins pur, à cassure irrégulière présentant des facettes brillantes; il présente une légère odeur de suif et n'a pas de goût sensible. Toucher onctueux — Le point de fusion, dit le Codex, doit être supérieur à 56°C et la température de solidification ne doit pas être inférieure à 54°C.

L'acide pur est constitué par de fines paillettes blanches, brillantes à reflet nacré, à toucher onctueux.

Le point de fusion de l'acide pur est fixé par la Pharmacopée Américaine à : 69,6°C.

L'acide stéarique fond d'après : (11)

CHEVREUL à	75°C
HEINTZ à	69,1°C
PEBAL à	69,2°C
DE WISSER à	69,32°C
LEVENE et TAYLOR à	70,5-71,5°C
WAGNER, MUESMANN et LAMPART à	71,5-72°C

On peut avec GUEUX considérer comme pur l'acide fondant à 69,5°C.

L'ébullition est observée à 232°C sous 15 mm. de mercure, à 291°C sous 100 mm., à 383°C à la pression ordinaire.

La densité à 20°C par rapport à l'eau à 4°C est égale à 0,9408.

SOLUBILITÉ :

L'acide stéarique est insoluble dans l'eau.

Il est soluble à froid dans l'alcool : 1 gr. se dissout dans 21 cc. d'alcool à 25°C, et soluble dans l'alcool bouillant en toutes proportions. La solubilité dans l'alcool varie beaucoup avec la teneur en eau du solvant.

Il est soluble dans :

l'éther : 1 gr. dans 2,1 cc. d'éther;

le chloroforme : 1 gr. dans 3 cc. de chloroforme;

la benzine : 1 gr. dans 3 cc. 1 de benzène;

les sulfures de carbone : 1 gr. dans 3 cc. 4 de sulfure de C. ainsi que dans le tétrachlorure de carbone.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES :

L'acide stéarique est décomposé vers 250-300°C en présence de catalyseurs (poudre de zinc, Magnésium, Aluminium, Sodium, Nickel) en donnant de la Stéarone :

$C_{17}H_{35} - O - C_{17}H_{35}$ ainsi que des carbures éthyléniques à poids moléculaire élevé.

Le chauffage en présence d'anhydride phosphorique conduit aussi à la Stéarone.

La décomposition pyrogénée du stéarate de sodium donne des carbures saturés : décane, tétradécane, pentadécane, n tétratriacontane, identiques à ceux que l'on rencontre dans les pétroles américains.

L'oxydation par l'acide nitrique donne l'acide glutarique.

L'oxydation par le permanganate de potasse donne : de l'acide n valérianique, de l'acide butyrique et un peu d'acide acétique.

L'oxydation par l'eau oxygénée (en milieu alcalin) donne la pentadécyl-méthylcétone.

La réduction par l'acide iodhydrique, en présence de phosphore fournit le n octodécane.

Le chauffage du stéarate de Baryum, en présence de méthylate de sodium, conduit au n heptadécane .

L'action du brome, en présence de phosphore, donne l'acide bromostéarique.

L'action de la lumière ultra violette donne un mé-

lange gazeux (gaz carbonique, oxyde de carbone, hydrogène).

L'acide stéarique fournit des sels métalliques. Les sels alcalins sont les mieux connus (stéarates de sodium et de potassium sont des savons solubles dans l'eau).

Nous reviendrons un peu plus loin sur certains de ces sels présentant pour notre travail un intérêt particulier.

L'acide stéarique s'unit aux alcools pour donner, par élimination d'eau, des esters.

L'ester méthylique obtenu par chauffage de l'acide stéarique avec l'alcool méthylique en présence d'acide sulfurique, fond à 39°C.

L'ester éthylique peut être préparé par chauffage d'une solution d'acide stéarique et d'éthylate de sodium dans l'alcool absolu. Il cristallise dans l'alcool en aiguilles blanches et soyeuses.

Parmi les dérivés de l'acide stéarique nous retiendrons ceux que l'on peut obtenir par union avec :

1°) La Triéthanolamine.

2°) Le Diéthylène glycol.

3°) L'Aluminium.

ETHANOLAMINES ET STEARATES D'ETHANOLAMINES

Les éthanolamiens sont des amino alcools que l'on peut considérer comme dérivant de l'ammoniac par remplacement d'un ou plusieurs atomes d'hydrogène par un nombre correspondant de reste d'alcool éthylique — CH₂ — CH₂OH.

Monoéthanolamine : CH₂OH — CH₂ — NH₂

Diéthanolamine : (CH₂OH — CH₂)₂ — NH

Triéthanolamine : (CH₂OH — CH₂)₃ — N

PREPARATION :

On obtient les éthanolamines par combinaison de l'oxyde d'éthylène avec l'ammoniaque :



La combinaison de l'oxyde d'éthylène et d'une amine

conduit parallèlement à des aminoalcools substitués à l'azote : c'est ainsi que le passage d'oxyde d'éthylène gazeux, dans une solution de diéthylamine donne le diéthyl-aminoéthanol, dont l'ester p aminobenzoïque, à l'état de chlorhydrate, est la novocaïne.

On aura donc, dans la préparation des éthanolamines, des réactions secondaires entre l'amine primaire ou secondaire formée et l'oxyde d'éthylène, réactions aboutissant à la production simultanée d'amines plus ou moins substituées. La distillation fractionnée permettra de les séparer.

PROCEDES DE FABRICATION :

L'oxyde d'éthylène est un liquide transparent, incolore, très volatil (son point d'ébullition est de 13,5°C sous 746 mm.). On l'obtient industriellement à partir des gaz de cracking. Ceux-ci contiennent toute une série d'hydrocarbures non saturés. L'action de l'acide hypochloreux sur ces gaz riches en éthylène, et également en propylène, fournit en particulier la monochlorhydrine du glycol éthylénique $\text{CH}_2\text{Cl} - \text{CH}_2\text{OH}$. Celle-ci traitée par les alcalis donne l'oxyde d'éthylène. Cette action des alcalis peut se réaliser par addition d'une lessive de potasse, ou par passage de vapeurs de la monochlorhydrine sur de la chaux ou de la chaux sodée à l'état solide, en suspension dans l'eau ou dans une solution de chlorure de calcium (12).

On peut (13) mettre en présence l'ammoniac et l'oxyde d'éthylène, en faisant passer un courant d'une solution d'un des deux réactifs sur une paroi poreuse à travers laquelle l'autre réactif est diffusé; on opère à température inférieure à 50°C.

On peut aussi ajouter de l'oxyde d'éthylène à une solution ammoniacale à 25 p. 100.

Si on ajoute 260 parties d'oxyde à 387 parties de solu-

tion ammoniacale, à une température de 25 à 30°C on obtient 90 à 95 p. 100 de triéthanolamine.

Si on opère avec 44 parties d'oxyde pour 425 de solution ammoniacale à une température de 10°C, on obtient surtout, de la monoéthanolamine (14).

On utilise également (15), pour préparer un mélange des trois éthanolamines, la circulation à contre courant dans des fours, de l'ammoniaque à 25 p. 100 et de l'oxyde d'éthylène introduit à l'état gazeux et assez lentement. La température n'excède pas 30° C. Le rendement est de 90 à 95 p. 100.

La solution obtenue est distillée sous un vide de 150 mm. et l'on obtient :

La Monoéthanolamine jusqu'à 200°C.

La Diéthanolamine de 200 à 240°C.

La Triéthanolamine de 250 à 280°C.

Une autre méthode consiste à faire passer un mélange de vapeurs d'alcool et d'ammoniac (4 parties du premier pour 1 partie du second) sur de l'alumine ou de la thorine portées à température convenable. On sépare les produits obtenus par distillation fractionnée (16).

L'industrie livre sous le nom commercial de triéthanolamine un produit visqueux contenant environ 80 p. 100 de triéthanolamine pure.

PROPRIETES :

La Monoéthanolamine ou colamine est un liquide incolore, peu visqueux, mais très hygroscopique. Elle présente une faible odeur ammoniacale.

Poids moléculaire $(\text{CH}_2\text{OH} - \text{CH}_2) \text{NH}_2 = 61,06$.

Densité 20/4 : 1,0180.

Indice de réfraction $n_D = 1,4539$.

Point de fusion : 10,5°C.

Point d'ébullition : 172,2°C (760 mm.).

Une solution aqueuse à 5 p. 100 à un pH de 11,7.

La Diéthanolamine est également liquide et incolore, mais bien plus visqueuse que la précédente : la viscosité est égale à celle de la glycérine.

Poids moléculaire : $\text{CH}_2\text{OH} - \text{CH}_2 - \text{NH} = 105,09$
 $\text{CH}_2\text{OH} - \text{CH}_2 - \text{NH} = 105,09$

Densité : $20/4 = 1,0966$.

Indice de réfraction : $n_D = 1,4776$.

Point de fusion : 28°C.

Point d'ébullition : 268°C (760 mm.) — 217°C (100 mm.).

La solution aqueuse à 5 p. 100 à un pH de 11,3.

La Triéthanolamine est cristallisable à la température ordinaire. Elle est également incolore.

$$\text{Poids moléculaire : } \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{ OH} \quad \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{ OH} - \text{CH}_2 - \text{N} = 149,13. \\ \text{CH}_2\text{ OH} \quad \text{CH}_2 \end{array}$$

Densité : $20/4 = 1,1242$.

Indice de réfraction : $n_D = 1,4852$.

Point de fusion : 21,2°C.

Point d'ébullition : 277°C — 279°C (sous 150 mm.).

Une solution aqueuse à 5 p. 100 à un pH de 10,5.

Les éthanolamines présentent des solubilités analogues. Elles sont miscibles à l'eau, aux alcools, à l'acétone, la glycérine, et un grand nombre de liquides organiques oxygénés.

Peu solubles dans l'éther éthylique et les hydrocarbures.

Ce sont des composés basiques : leurs solutions sont alcalines aux réactifs colorés et chaque éthanolamine constitue une base monovalente : le titrage acidimétrique

par l'acide chlorhydrique montre qu'une molécule d'éthanolamine équivaut à une molécule de soude.

Les éthanolamines donnent avec les acides gras des sels doués d'un pouvoir émulsionnant élevé. Elles peuvent, par leurs fonctions alcool donner des esters que l'on obtient par chauffage prolongé de l'acide et de l'éthanolamine en présence de déshydratant.

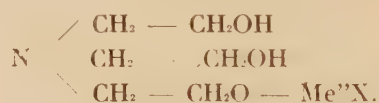
Les éthanolamines fournissent par action sur les solutions concentrées des sels de métaux divalents des complexes que l'on peut observer à l'état cristallin, en particulier pour les sels de Nickel, Cuivre, Zinc et les sels d'acides oxygénés pour le Cobalt.

On peut avoir deux catégories de complexes (17) (18).

1°) — Composés d'addition du type :

$\text{Me}''\text{X}_2 \cdot 2 \text{N} (\text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{OH})_3$ qui sont dus à l'union des 2 molécules de base avec une molécule de sel.

2°) — Composés renfermant un ou plusieurs atomes de Métal, sous forme de dérivé monohalogéné, substitués à l'hydrogène des oxhydriles alcooliques, du type :



Réactions de caractérisation : (19) (20).

1°) Si on ajoute à 3 cc. de solution de molybdate d'ammonium, additionnée de quelques gouttes d'acide chlorhydrique, une solution de triéthanolamine à 30 p. 100, sans mélanger, il apparaît un anneau vert qui devient rapidement bleu et donne finalement un précipité bleu, soluble dans l'éthanolamine.

2°) Avec le vanadate d'ammonium, on a dans les mêmes conditions une coloration verte, puis bleu céleste (celle-ci vire au brun en présence d'un excès de l'éthanolamine).

3°) Les sels de Nickel donnent une coloration bleue, virant au vert par addition de soude.

4°) Si, à une solution d'acide borique on ajoute de la triéthanolamine et du sulfate de cuivre, il se produit une coloration vert émeraude. L'action d'acides différents fournit une teinte non verte mais bleue.

5°) Si, à une solution d'iode à 8 p. 100 dans une solution de triéthanolamine à 30 p. 100 on ajoute de l'acide chlorhydrique jusqu'à réaction acide, puis du chlorure mercurique, il se forme un précipité jaune paille.

6°) Enfin, les sels ferriques donnent avec les éthanolamines un précipité rouge brique qui est soluble dans un excès.

Le produit industriel désigné sous le nom de Triéthanolamine est constitué par un liquide visqueux qui comprend généralement :

Triéthanolamine	80 p. 100
Diéthanolamine	15 p. 100
Monoéthanolamine	2 p. 100
Produits de queue lourds	2 p. 100
Eau	1 p. 100

Ce liquide est incolore, mais se colore légèrement en jaune ou en brun sous l'influence de l'air et de la lumière. Il a une odeur légèrement ammoniacale.

Les constantes physiques sont les suivantes :

Densité : $20/4 = 1,124$.

Point d'ébullition 277°C sous 150 mm.

On attribue à ce mélange un poids moléculaire moyen de 127.

Nous avons utilisé pour tous nos essais un produit commercial. Pour éviter toute confusion nous lui réserverons la dénomination exclusive *d'éthanolamine*.

Nous avons déterminé la composition de ce produit qui présente les constantes que voici :

Densité : $20/4 = 1,131$ (déterminée par la méthode de flacon).

Indice de réfraction : $n_D = 1,484$.

La détermination de la teneur en eau a été effectuée en suivant les indications de la thèse de J. LEYMARIE (21). Cette méthode nous a permis de mettre en évidence une proportion d'eau de 2,48 p. 100 en volume.

Le dosage alcalimétrique a été exécuté en présence de rouge de méthyle, avec une solution N/10 d'acide chlorhydrique, sur une prise d'essai de l'ordre de 2 gr. de substance.

On trouve ainsi que 100 gr. de produit exigent 699 cc. d'acide normal pour la neutralisation; donc 143,20 gr. d'éthanolamine correspondent à une molécule d'alcali.

Les chiffres élevés trouvés pour la densité, d'une part, l'indice de réfraction d'autre part, montrent que le produit utilisé doit contenir des produits de queue, à poids moléculaires élevés. Nous avons donc procédé à une distillation de l'éthanolamine commerciale, sous vide partiel pour séparer un échantillon moyen. La distillation a été effectuée sous une pression de 62 mm. de mercure, sur 200 cc. de produit.

On observe le passage d'une première fraction à 65°C, correspondant à l'eau contenue dans le produit. Vers 84°C quelques gouttes de produits de tête commencent à passer. A 214°C la distillation reprend et le point de distillation monte très vite à 239°C.

Nous avons recueilli les distillats à partir de 84°C, éliminant la majeure partie de l'eau contenue dans l'éthanolamine.

La température est restée très fixe à 239°C durant

l'opération, et nous avons arrêté celle-ci dès que le thermomètre a recommencé à monter. Il reste à ce moment 2 cc. de produit dans le ballon, constitués par les produits de queue que nous voulions éliminer.

Sur ce produit de la distillation, nous avons déterminé les constantes physiques et trouvé :

Densité : $20/4 = 1,117$.

Indice de réfraction : $n_D : 1,483$.

Le titrage alcalimétrique montre que : 100 cc. du produit ainsi isolé neutralisent 26 gr. 73 d'acide chlorhydrique.

On peut alors établir une série de 3 équations renfermant comme inconnues les teneurs en monoéthanolamine, diéthanolamine et triéthanolamine. On peut ainsi obtenir la constitution de la fraction distillée :

Triéthanolamine	87
Diéthanolamine	9
Monoéthanolamine	4

Si on tient compte du volume de l'eau et des produits de queue, on peut calculer la composition exacte du produit utilisé :

Triéthanolamine	83,09 %
Diéthanolamine	8,60 %
Monoéthanolamine	3,82 %
Eau	2,48 %
Produits de queue lourds	2 %

EMPLOI DES ETHANOLAMINES :

On utilise les éthanolamines pour la récupération des gaz acides CO_2 , H_2S , SO_2 , en raison de leur basicité et de leur faible tension de vapeur même à des températures supérieures à 100°C .

C'est ainsi qu'une solution aqueuse à 50 p. 100 de triéthanolamine absorbe 50 volumes de CO_2 pour 1 volume de solution, la pression de CO_2 étant de 1 atmosphère, tandis que la solution de CO_2Na_2 à 10 p. 100 absorbe au plus 21 volumes de CO_2 par volume de solution (22).

Une solution de monoéthanolamine à 75 p. 100 se montre encore plus active puisqu'un volume de celle-ci peut absorber près de 165 volumes de CO_2 (23).

L'avantage sur le Carbonate de sodium est donc considérable et l'emploi aux U. S. A. de la monoéthanolamine pour l'absorption de gaz acides est devenu assez courant dans l'industrie. La régénération s'obtient aisément par chauffage à une température de 50 à 100°C.

On emploie encore les éthanolamines dans l'industrie, dans la confection des bains d'électrolyse pour le cuivre le nickel, le cobalt, parfois comme catalyseur et comme stabilisateur.

Mais ce sont surtout les *Savons d'Ethanolamines*, qui ont trouvé de nombreuses applications : (24)

1°) Blanchiment du Lin écru et dégomme de la soie naturelle.

2°) Fabrication de savon de toilette auxquels l'addition d'une faible proportion de ces savons donne un produit plus onctueux et moussant mieux. Le pouvoir détersif très élevé de ces préparations, les fait employer dans les pâtes à nettoyer pour les mécaniciens, chauffeurs, etc....

3°) Dégraissage et nettoyage : l'oléate d'éthanolamine en solution dans le tétrachlorure de carbone enlève les taches d'huile ou de graisse sur les vêtements.

4°) Préparation d'huile d'ensimage et de forage. On utilise généralement l'oléate qui est dissous dans l'huile :

la solution est ensuite additionnée d'eau et on émulsionne le tout.

5°) Préparation d'huiles lubrifiantes : par addition de savon d'éthanolamine, de stéarate surtout (0,3 à 1 p. 100) aux huiles lubrifiantes on obtient des huiles beaucoup plus visqueuses.

6°) Préparation d'insecticides : par émulsion d'huiles minérales et végétales tenant ou non en suspension des substances pulvérulentes.

7°) En parfumerie, comme stabilisant des crèmes, lotions et dans la confection des pâtes à raser.

Cette énumération succincte montre les applications industrielles nombreuses des éthanolamines et surtout de leurs savons. Ces savons ont trouvé ces emplois multiples grâce à leurs propriétés émulsionnantes. Le stéarate d'éthanolamine nous retiendra plus que tout autre.

STÉARATE D'ETHANOLAMINE

Ce savon se prépare très aisément par union directe de ses constituants.

On procède, d'une part au titrage alcalimétrique de l'éthanolamine, d'autre part à la détermination de l'indice d'acide de l'acide stéarique. En possession de ces données on peut opérer de deux façons :

1°) On fait fondre la quantité d'acide stéarique voulue, au bain-marie, pendant que d'autre part, on chauffe l'éthanolamine à une température de 80°C environ. On retire le tout du feu et on mélange l'éthanolamine à l'acide stéarique, en ayant soin d'agiter continuellement. La réaction est légèrement exothermique, suffisamment pour maintenir le mélange à l'état liquide et assurer un

contact convenable. La température est alors, en général de l'ordre de 85°C. On laisse refroidir et vers 78°C le produit prend un aspect visqueux qui s'accroît au fur et à mesure du refroidissement. Celui-ci est très lent. La masse froide est constituée par un savon ferme, plus ou moins jaunâtre; le toucher est cireux et la masse se ramollit sous la pression du doigt.

2°) On peut dissoudre la quantité nécessaire d'acide stéarique dans l'alcool éthylique, à chaud, et ajouter la triéthanolamine en solution également alcoolique. On évapore ensuite le solvant.

Comme nous avons préparé, pour divers usages, des quantités relativement importantes de stéarate d'éthanolamine, nous avons adopté la première méthode, qui ne nécessite pas l'utilisation d'un solvant aussi coûteux que l'alcool.

Il est important de limiter le plus possible la présence d'eau car celle-ci rend le savon très visqueux et il est difficile d'obtenir alors un mélange parfait des deux constituants.

Le produit obtenu présente les caractères suivants :

Masse compacte et homogène, dont la couleur blanche et plus ou moins teintée de jaune brunâtre, coloration d'autant plus accentuée que l'éthanolamine est moins pure et que le chauffage est plus prolongé et poussé à température plus élevée.

La fusion du produit est pâteuse et le ramollissement de la masse commence vers 42 à 45°C. On obtient entre 50 et 60°C un produit beaucoup plus fluide qui ne devient liquide que vers 80 à 85°C.

Le Stéarate d'Ethanolamine est peu soluble dans l'éther éthylique.

Il est soluble dans :

l'alcool,
le chloroforme,
le benzène et ses homologues supérieur,
les glycols,
la glycérine,
l'acétone,
les huiles minérales.

Il n'est pas soluble dans l'eau, même à chaud, mais chauffé avec l'eau jusqu'à fusion (vers 90°-95°C) il donne un liquide opalescent, d'aspect plus ou moins laiteux selon la concentration. Si on laisse refroidir ce liquide, en l'agitant de temps en temps au cours du refroidissement, on obtient une émulsion blanche. Si, au contraire on laisse refroidir sans agiter, on obtient un liquide opalescent surmonté d'une couche de stéarate d'éthanolamine.

Le dosage alcalimétrique pratiqué sur l'éthanolamine que nous avons employée, a montré qu'il fallait utiliser, en fonction de l'indice d'acide stéarique 203 gr. d'acide stéarique pour 100 gr. d'éthanolamine. Ces déterminations ont été effectuées sur divers échantillons et les chiffres trouvés montrent que l'on peut admettre qu'il faut employer un poids d'acide stéarique double du poids d'éthanolamine mis en jeu. On prépare ainsi un stéarate d'éthanolamine dont l'aspect correspond à celui qui vient d'être décrit. Ce sel, chauffé un certain temps en présence d'eau s'hydrolyse partiellement. Il présente toujours une légère réaction alcaline au tournesol.

Au lieu de préparer le stéarate d'éthanolamine avec les quantités correspondant à la saturation on peut utiliser des proportions variables des deux constituants. Si on introduit un excès d'acide stéarique on obtient un produit dont les propriétés émulsionnantes sont augmentées. Si on introduit un léger excès d'éthanolamine on obtient une substance qui conserve un pouvoir émulsionnant éle-

vé et, en plus, un certain pouvoir détergent. Les émulsions aqueuses préparées avec ce dernier produit sont beaucoup plus adhérentes que celles obtenues à partir du stéarate d'éthanolamine neutre, mais elles présentent naturellement une réaction alcaline.

GLYCOLS ET STEARATES DE GLYCOLS

On désigne sous le nom générique de glycols, le groupe des corps possédant deux fois la fonction alcools ou « diols ». La découverte du premier terme, le glycol ordinaire, est due à WURTZ en 1856. Elle fut vite suivie de celle des trois homologues supérieurs (25). Ces alcools peuvent être primaires, secondaires, ou tertiaires. Certains appartiennent à deux classes différentes, étant à la fois primaire et secondaire, primaire et tertiaire, ou secondaire et tertiaire. Le glycol ordinaire est un produit d'usage industriel très courant; à côté de lui, un corps voisin : le diéthylène glycol, ainsi que le propylène glycol, prennent de plus en plus d'importance, comme succédanés de la glycérine, dans de nombreux emplois.

GLYCOL



Ethane diol, Éthylène glycol.

WURTZ a préparé ce dialcool par action de l'acétate d'argent sur le dérivé dibromé de l'éthylène. Le diacétate éthylénique formé est traité par de la baryte et le glycol extrait par l'alcool est séparé par distillation au bain d'huile.

HUFFNER et ZELLER font bouillir au réfrigérant à reflux, du bromure d'éthylène en présence de carbonate de potasse. Une fois la saponification achevée, on précipite le bromure de potassium par l'alcool, et on distille pour séparer le glycol (26). De nombreuses variantes sont utilisées pour réaliser la saponification.

On utilise surtout les procédés suivants :

1°) Action de l'acide hypochloreux, ou action du chlore en présence de vapeur d'eau sur l'éthylène : on obtient ainsi la monochlorhydrine du glycol. Cette chlorhydrine est hydrolysée en présence d'alcalis ou de carbonates alcalins, en présence d'eau et elle fournit ainsi le glycol.



2°) Hydratation de l'oxyde d'éthylène :



L'oxyde d'éthylène est préparé par action de lessives alcalines assez concentrée (voir p. 27) sur le monochlo-

hydrine du glycol. L'hydratation peut se faire pour obtenir un bon rendement en glycol ordinaire, en milieu sulfurique dilué et à température voisine de 100° C (27).

Dans ces deux méthodes on part donc des mêmes matières premières, les gaz riches en éthylène, c'est-à-dire dans beaucoup de cas, les gaz de craking. Comme ceux-ci contiennent, parfois en proportions importantes des homologues supérieurs, on prépare en même temps que le glycol ordinaire, d'autres diacools, dont le propylène glycol.

Propriétés.

Le glycol est un liquide sirupeux, incolore, inodore, à saveur sucrée. Il est hygroscopique.

Sa densité varie avec la température :

densité 20/4 = 1,132.

Point d'ébullition: 197,5° C.

Point de fusion : 17° C. Il présente une surfusion très marquée.

Le glycol est miscible à l'eau, l'alcool, l'acétone, la glycérine.

Il est peu soluble dans l'éther, et insoluble dans les hydrocarbures (benzène, toluène, xylène, etc...).

L'hydrogénation (acide iodhydrique en tube scellé à 280° C) conduit à l'éthane, mais l'action de l'hydrogène naissant (amalgame de sodium et eau) sur la monochlorhydrine du glycol conduit à l'acool éthylique.

L'oxydation ménagée (action de l'air en présence de noir de platine) fournit un acide alcool, l'acide glycolique :



L'oxydation azotique donne l'acide oxalique si elle est

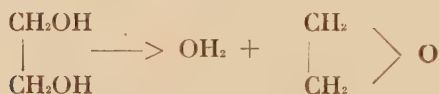
totale. Si elle est ménagée elle donne les termes intermédiaires suivants :

Aldéhyde glycolique	$\text{CH}_2\text{OH} - \text{CHO}$
Acide glycolique	$\text{CH}_2\text{OH} - \text{CO}_2\text{H}$
Acide glyoxylique	$\text{CHO} - \text{CO}_2\text{H}$
Acide oxalique	$\text{CO}_2\text{H} - \text{CO}_2\text{H}$

Le glycol donne avec un acide monobasique deux sortes de composés : un ester monoacide et un ester diacide. On peut d'ailleurs avoir des esters dont les deux molécules d'acide sont différentes :

Il se combine aux alcools pour donner de même des éthers oxydes par élimination d'eau : une ou deux molécules d'alcool peuvent entrer en combinaison.

Il peut donner enfin un éther interne : l'oxyde d'éthylène.



obtenu par l'action de déshydratants (potasse caustique par exemple).

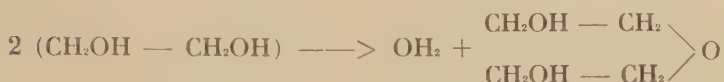
Emplois.

Les emplois du glycol sont nombreux dans l'industrie où on l'utilise comme antigel, comme humidificateur, comme lubrifiant. Les éthers méthylique (méthyl cello-solve), éthylique (cellosolve), butylique (butyl cellosolve) constituent des solvants très en faveur dans la fabrication des vernis et peintures cellulosiques.

DIETHYLENE GLYCOL



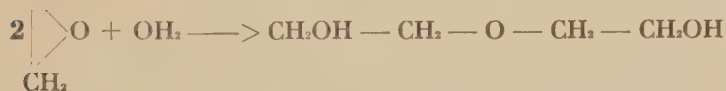
Le simple chauffage de deux molécules de glycol ordinaire fournit par élimination d'eau l'éther oxyde correspondant.



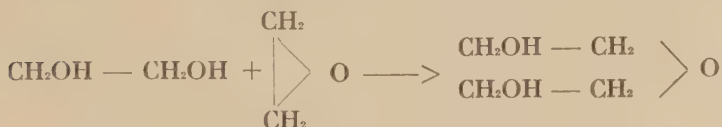
Il a été découvert avec les alcools polyéthylénique, simultanément par WURTZ et LOURENÇO étudiant, le premier l'action de l'eau et des acides sur l'oxyde d'éthylène, le second celle des esters du glycol sur l'oxyde d'éthylène.

On peut le préparer, soit par action de l'eau sur l'oxyde d'éthylène:

CH_2



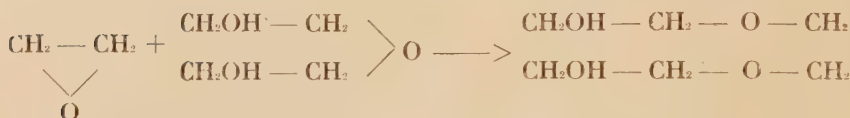
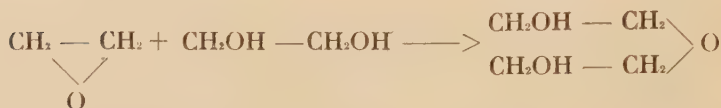
soit par action du glycol anhydre sur l'oxyde d'éthylène:



La fabrication industrielle est réalisée selon le premier procédé par hydratation de l'oxyde d'éthylène, en présence de quantité restreinte d'eau.

L'action de l'eau sur l'oxyde d'éthylène est un phénomène complexe qui n'est pas limité à l'hydratation pure et simple. Sauf en milieu très dilué on a toujours un mé-

lange de glycol et de polyéthylèneglycol, par les réactions suivantes :



et ainsi de suite.

A cette série de n réactions se superpose une série de n-1 réactions de destruction de termes supérieurs. On a montré (28) que le seul facteur influençant la composition finale réside dans les proportions relatives d'oxyde d'éthylène et d'eau. Enfin, une concentration en acide sulfurique de 0,5 p. 100 en poids est toujours satisfaisante (28). La proportion de 20 molécules d'eau pour une d'oxyde d'éthylène donne surtout le glycol ordinaire. En diminuant la proportion d'eau, on prépare simultanément glycol ordinaire et diéthylène glycol, la proportion de ce dernier pouvant atteindre 25 p. 100.

En pratique on recueille, dans cette méthode, côte à côte, du glycol ordinaire, du diéthylèneglycol, du propylèneglycol et d'autres homologues correspondant à la transformation du mélange gazeux initial. On sépare les différents diols par distillation fractionnée.

PROPRIETES :

Le Diéthylèneglycol est un liquide incolore, assez visqueux, sans odeur. Il est hygroscopique et possède une saveur sucrée légèrement brûlante.

Sa densité varie avec la température à :

0°C D = 1,1318.

10°C D = 1,1248.

20°C D = 1,1177.

30°C D = 1,1106.

Indice de réfraction: $n_D = 1,450$.

Point d'ébullition: 244,5°C à la pression normale;

175°C sous 80 mm.

Point de congélation: 10°45 C.

C'est un corps miscible à l'eau, à l'alcool éthylique, l'alcool méthylique, au glycol éthylénique, au chloroforme, à l'acétone.

Il n'est pas miscible à l'éther, au benzène, au toluène, au sulfure de carbone, au tétrachlorure de carbone.

C'est un corps hygroscopique: si on l'abandonne dans une atmosphère saturée d'humidité, il double de poids en 9 jours.

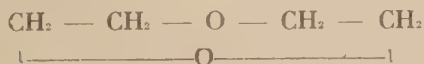
Il est inflammable (point d'inflammation: 130°C) et brûle avec une flamme bleue.

Une solution aqueuse à 50 p. 100 se congèle à — 28°C.

Il fournit des dérivés comparables à ceux que donne le glycol ordinaire avec les acides et les alcools. Les éthers obtenus par combinaison avec des alcools sont de bons solvants des éthers cellulosiques employés dans les vernis.

L'oxydation par l'acide nitrique étendu, conduit d'après WURTZ (29) aux acides glycolique, oxalique et diglycolique.

Le diéthylène glycol peut, par élimination d'eau entre ses deux fonctions alcool donner un éther oxyde interne le dioxane, qui possède de remarquables propriétés dissolvantes:



PROPYLENE GLYCOL

Il existe deux propylènes glycols :

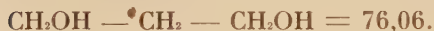
1° Le Propanediol (1-3), glycol bi-primaire de formule :



2° L'Isopropanediol (1-2), glycol primaire secondaire, de formule :



PROPANEDIOL 1-3



On peut le préparer à partir du dibromure de triméthylène (obtenu par action de l'acide bromhydrique sur le bromure d'allyle). On saponifie ce bromure par l'eau, soit seule, soit additionnée de carbonate de potasse ou d'oxyde d'argent. On peut aussi passer par le diacétate qu'on hydrolyse par la chaux, la baryte, ou l'alcool méthylique chlorhydrique.

C'est un liquide très épais, incolore.

Densité: $20/4 = 1,0597$.

Indice de réfraction $n_D = 1,4398$.

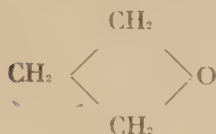
Point d'ébullition: 214°C .

Par oxydation ménagée il donne l'acide hydracrylique :



Il fournit bien entendu, deux séries d'éthers avec les alcools.

Traité par un déshydratant (la potasse solide) il donne l'oxyde de triméthylène éther oxyde interne, analogue à l'oxyde d'éthylène.



ISOPRANEDIOL 1-2



Le glyco^l isopropylénique ou glycol propylénique ordinaire constitue le produit désigné dans le langage commercial par le terme de propylène glycol.

On peut le préparer par saponification du bromure de propylène ou de l'acétate de propylène.

On l'obtient en pratique par hydratation de l'oxyde de propylène :



L'oxyde de propylène se forme à côté de l'oxyde d'éthylène dans le traitement par les alcalis des chlorhydrines correspondantes fournies par l'action du chlore en présence d'eau sur les gaz de craking.

PROPRIETES :

C'est un liquide incolore, inodore, de saveur sucrée.

Densité: 20/4 = 1,038. Densité à 0°C = 1.051.

Point d'ébullition : 188°C.

Inactif par compensation.

Il est miscible à l'eau et à l'alcool en toutes proportions. Il est soluble dans 12 à 13 parties d'éther.

C'est un solvant plus puissant que la glycérine, en particulier c'est un solvant du soufre, du tanin, des huiles essentielles.

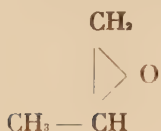
Comme les corps de cette série, il fournit, par action des acides, des esters, ainsi que des éthers oxydes par combinaison avec les alcools.

Il donne lui aussi des esters mono et diacides et des mono et di ether oxydes.

L'oxydation douce par l'oxygène à basse température, en milieu aqueux donne l'acide alcool correspondant : l'acide lactique.

L'emploi d'autres oxydants conduit à un mélange de divers acides: acide acétique, acide oxalique, acide formique, acide carbonique (30).

La deshydratation conduit à l'oxyde de propylène :



Le propylène glycol est employé dans l'industrie des vernis celluloseux, comme solvant pour parfums, comme antigel dans certaines installations frigorifiques.

STEARATES DE GLYCOLS

Les glycols peuvent se combiner aux acides pour fournir des esters. Si on utilise un mono acide, la présence de deux fonctions alcools dans la molécule du diol, permet d'obtenir deux séries de composés: des mono-esters et des di-esters.

Avec l'acide stéarique, on obtient ainsi des mono-stéarates et des distéarates de glycols. Ces corps présentent une propriété intéressante: ils fournissent avec l'eau des émulsions dont la consistance est encore ferme pour des proportions élevées d'eau.

Il y a déjà longtemps que l'industrie allemande a lancé, sous le nom déposé de tégine, un corps décrit comme un stéarate de glycol (31) utilisé pour la confection de crèmes ou de pommades, par émulsion avec de l'eau, avec ou sans addition de substances diverses (glycérine, cires, etc...).

Le Diéthylène glycol fournit lui aussi deux composés: MONO et DISTEARATE DE DIETHYLENE GLYCOL.

PREPARATION:

Le mode de préparation est le même que pour les deux esters: on chauffe les quantités théoriques d'acide stéarique et de Diéthylène glycol pendant plusieurs heures. L'élimination de l'eau est obtenu par chauffage à une température légèrement supérieure à 100°C.

Dans l'industrie on opère en présence de catalyseurs dont la nature n'est pas divulguée par les fabricants, dans de grandes cuves chauffées à la vapeur. La masse est brassée à l'aide d'agitateurs à palettes, de petite surface, mus électriquement, par l'intermédiaire d'un flexi-

ble. On peut ainsi déplacer l'agitateur en tous les points de la masse et obtenir un mélange intime des corps en réaction. L'opération dure dans ces conditions, de quatre à cinq heures pour le monostéarate et de sept à huit heures pour les distéarate.

Nous avons préparé de petites quantités de ces deux esters, en suivant cette méthode, mais sans catalyseur, et en chauffant douze heures pour le monostéarate et vingt heures pour le distéarate, à une température de 105°C.

Ces corps présentent les caractéristiques suivantes:

Monostéarate de Diéthylène glycol :

poids moléculaire : 372,453.

Masse blanche, homogène; à toucher doux et à cassure franche, sans saveur, à faible odeur rappelant celle de l'acide stéarique. Sous la pression du doigt cette masse se ramollit très légèrement.

Point de fusion: 57°C.

C'est un corps insoluble dans l'eau. Il est peu soluble dans l'alcool à froid mais soluble à chaud et on peut l'obtenir cristallisé en fines aiguilles, de ses solutions alcooliques,

Soluble dans l'éther.

Peu solubles dans l'acétone à froid.

Soluble dans le chloroforme.

Soluble dans le benzène.

Soluble dans le toluène.

Soluble dans le tétrachlorure de carbone.

La saponification de cet ester s'obtient assez facilement: l'addition à une solution alcoolique de monostéarate, de quelques centimètres cubes de soude diluée pro-

voque par chauffage de quelques secondes, une saponification nette reconnaissable à la prise en gelée par refroidissement de la solution alcoolique de stéarate de sodium obtenue.

Si on chauffe le monostéarate de diéthylèneglycol en présence, d'eau (environ 1 partie de monostéarate pour 200 d'eau), de façon à dépasser sa température de fusion et qu'on laisse refroidir sans agiter, l'ester se reprend en masse à la surface de l'eau.

Mais si, au cours du refroidissement on agite le récipient, le monostéarate repassé à l'état solide sous une forme très divisée. Les fines particules obtenues se rassemblent pour une part dans la zone superficielle du liquide, mais les plus fines restent en suspension dans l'eau donnant au liquide un aspect opalescent.

Si la proportion de monostéarate mise en jeu est augmentée, on obtient des suspensions dont les particules sont plus grosses. La séparation existe toujours entre, d'une part, l'émulsion de particules fines, et un agglomérat de particules plus grosses, assemblées à la partie supérieure et occupant un volume d'autant plus grand que la quantité d'ester est plus importante. Ces remarques sont valables pour des concentrations de monostéarates allant de 1 p. 100 jusqu'à 25 p. 100. Si on dépasse cette concentration on obtient une masse granuleuse hétérogène.

Distéarate de Diéthylène glycol :

Poids moléculaire : 656,816.

Masse blanche, plus dure que le monostéarate de diéthylèneglycol, compacte, se ramollissant légèrement sous forte pression du doigt, présentant une légère odeur d'acide stéarique.

Point de fusion : 55°C.

L'ester stéarique est insoluble dans l'eau.

Il est soluble dans l'alcool à froid, très soluble à chaud, et on l'obtient cristallisé en longues aiguilles, de ses solutions alcooliques.

Soluble dans l'éther.

Peu soluble dans l'acétone (mais plus soluble à chaud)

Soluble dans le chloroforme.

Soluble dans le tétrachlorure de carbone.

Soluble dans la benzine.

La saponification par la soude diluée est réalisée avec la même facilité que pour le mono-ester.

Le comportement du stéarate avec l'eau est comparable à celui du mono-ester, mais les particules qui repassent à l'état solide pendant le refroidissement, sont, même si l'agitation est très énergique beaucoup plus grosses que celles observées dans les mêmes condition avec le mono-téarate.

STEARATE D'ALUMINIUM



Le stéarate d'aluminium est préparé facilement par double décomposition entre une solution de stéarate de sodium et une solution d'un sel soluble d'aluminium. L'acétate et le sulfate se prêtent bien à cette préparation.

Nous avons utilisé le sulfate d'aluminium :



Nous avons préféré ce sel à l'acétate parce qu'il est mieux défini, sa teneur en eau étant fixe; de plus le sulfate de sodium qui se produit dans la réaction va relarguer le stéarate formé et faciliter sa séparation.

PREPARATION:

On fait dissoudre du stéarate de sodium dans l'eau à chaud, de façon à disposer d'une solution de 8 ou 10 p. 100. Dans cette solution chaude, on verse la solution de sulfate d'aluminium à 10 ou 15 p. 100, utilisée en léger excès. Presque aussitôt, on voit se former une masse compacte, à la surface du liquide: le stéarate d'aluminium, relargué par le sulfate de sodium, s'assemble en une sphère plus ou moins régulière. On sépare facilement ce magma et on peut même, dès qu'il est un peu refroidi, l'exprimer légèrement et le laver à l'eau. On laisse sécher spontanément à l'air. quand la masse, pri-

mitivement élastique est devenue granuleuse et s'effrite, on la divise aussi finement que possible. On la lave alors à plusieurs reprises à l'eau distillée, jusqu'à disparition totale des sulfates dans les eaux de lavage. Le produit est ensuite séché à l'étuve à basse température (sans dépasser 50°C). Après dessiccation il est pulvérisé.

PROPRIETES:

Le stéarate d'aluminium constitue une poudre parfaitement blanche, très peu dense, inodore et dépourvue de saveur. Son toucher est un peu gras, et la poudre adhère fortement aux doigts, Il ne se laisse pas mouiller par l'eau, même si le contact est prolongé, et c'est pourquoi il est nécessaire de ne pas attendre une dessiccation complète pour le laver, au cours de la préparation :

Point de fusion: 152°.

Il est insoluble dans l'eau, à chaud comme à froid.

Il est insoluble dans l'alcool et dans l'acétone.

Il est très peu soluble dans l'éther éthylique.

Il est soluble, et plus à chaud qu'à froid, dans:

Le chloroforme.

Le tétrachlorure de carbone.

Le benzène.

Le toluène.

Il est soluble dans les huiles végétales et minérales, et les solutions, une fois refroidies, sont plus visqueuses que l'huile primitive. Cette propriété qui est plus manifeste pour les huiles minérales que pour les huiles végétales sera mise à profit par la suite.

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE I

UTILISATION DU STEARATE D'ETHANOLAMINE COMME EMULSIONNANT

Nous avons employé le stéarate d'éthanolamine pour la préparation d'une émulsion de benzoate de benzyle destinée au traitement de la gale.

Le benzoate de benzyle, responsable de l'activité antiparasitaire du baume du Pérou, a été utilisé depuis plusieurs années, selon la méthode indiquée par KISSEMEYER (32), qui fait appliquer au pinceau, sur le malade sortant d'un bain savonneux et alors qu'il est encore mouillé, la lotion suivante :

Benzoate de benzyle	} 50 gr.
Alcool à 90°C	
Savon mou	

La mixture est appliquée en deux fois. Les résultats sont excellents mais l'application est parfois irritante pour le malade : irritation due au savon et cuisson provoquée en partie par l'alcool.

En 1937, MM. TOURAINE et LEROUX (33) ont proposé de substituer à cette préparation, un médicament de séchage plus rapide et donnant finalement un enduit sec,

maintenant sur la peau le produit actif. En voici la formule.

Benzoate de benzyle	300 gr.
Lanoline	10 gr.
Mono-stéarate de Diéthylèneglycol	15 gr.
Méthylcellulose	35 gr.
Eau	640 gr.

On obtient de la sorte une préparation qui sèche vite une fois étendue sur l'épiderme du patient, et constitue grâce à la méthylcellulose un « film » mince, plastifié par la présence du monostéarate. Quand la pellicule est complètement sèche (ce qui demande plusieurs heures) elle se détache spontanément. Une seule application, totalement indolore, suffit pour le traitement que l'expérience a révélé très efficace.

Le nombre des malades atteints de la gale est devenu très élevé au cours des derniers mois et la statistique montre qu'en moyenne, plus de quatre mille personnes sont traitées au cours d'un mois pour cette affection, par les services de l'hôpital Saint-Louis. Comme d'autre part, il était important de réduire au minimum la consommation de corps gras utilisée pour la confection des pommades, nous avons cherché à utiliser les propriétés émulsionnantes du stéarate d'éthanolamine, pour préparer une lotion dont le benzoate de benzyle serait l'agent actif. Nous avons adopté la formule suivante:

Acide stéarique	12 gr.
Ethanolamine	8 gr.
Benzoate de Benzyle	333 gr.
Eau distillée	647 gr.

On prépare d'abord le stéarate d'éthanolamine par chauffage au-dessus du point de fusion de ses constituants. Ce stéarate est ensuite dissous à chaud dans le benzoate de benzyle. On mélange cette solution chaude

avec l'eau préalablement amenée à une température de 50 à 60°C. On introduit le tout dans un flacon de capacité supérieure d'au moins un cinquième au volume du mélange, et on agite pendant le refroidissement.

On peut procéder différemment: faire fondre le stéarate d'éthanolamine dans l'eau, portée à température convenable, et ajouter à l'émulsion qui se forme quand le mélange refroidit, le benzoate de benzyle: agiter le tout énergiquement.

Toutefois, la méthode à laquelle nous nous tenons, présente l'avantage d'être plus rapide. En effet, on peut constater que l'émulsion s'établit entre des limites de température assez nettes. Au-dessus de 40°C, quelle que soit l'agitation, la séparation des deux phases se fait très rapidement, le benzoate de benzyle se rassemblant au fond du récipient, en gros globules. Au-dessous de 22°C, il en est de même et la séparation se produit tout en étant un peu moins rapide, et le liquide dense étant plus divisé. Mais entre ces deux températures, surtout dans une zone de température optima, qui va de 30 à 35°C, l'émulsion se fait très bien: l'agitation, même modérée donne un produit blanc laiteux, qui à l'œil nu ne laisse voir aucune gouttelette de benzoate de benzyle. La préparation ainsi obtenue est parfaitement stable à la température ordinaire. On peut la réaliser également avec une proportion moindre d'émulsifiant. La proportion minimale de 1 p. 100 de stéarate d'éthanolamine suffit pour assurer une suspension stable. Nous préférons cependant conserver la teneur de 2 p. 100 de stéarate, pour plusieurs motifs:

La préparation est plus aisée en présence d'une quantité plus élevée de sel d'éthanolamine.

L'émulsion s'étale mieux (soit au coton, soit au pinceau) et glisse plus facilement sur la peau.

Le pouvoir détergent, dû au stéarate d'éthanolamine,

joue un rôle favorable dans la pénétration du produit au niveau de l'épiderme surtout dans les régions où les glandes sébacées sont abondantes, région où le parasite est particulièrement situé. La légère alcalinité présentée par le stéarate (on emploie 60 gr. d'acide stéarique pour 40 gr. d'éthanolamine, alors que celle-ci exigerait 80 gr. d'acide pour être neutralisée) est également destinée à faciliter le décapage.

Ce traitement de la gale, appliqué quotidiennement sur une quarantaine de malades (il est réservé aux enfants et aux sujets présentant des gales infectées) a donné et donne entière satisfaction.

Aucune récurrence n'a été signalée. On peut donc voir là un indice de la finesse de l'émulsion du benzoate de benzyle qui se trouve uniformément réparti dans la lotion.

CHAPITRE II

PREPARATION D'EXCIPIENTS POUR POMMADES

Nous avons vu, au cours de l'examen du comportement des stéarates de diéthylène glycol en présence d'eau chaude, que ces corps peuvent prendre dans l'eau une forme plus ou moins divisée. Nous avons vu d'autre part, que le stéarate d'éthanolamine présente des propriétés émulsionnantes marquées: nous avons alors tout naturellement pensé à préparer des émulsions mixtes avec ces deux corps.

Le mono-stéarate de diéthylèneglycol ayant un pouvoir de dispersion nettement plus marqué c'est celui des deux esters que nous avons choisi. On ajoute à celui-ci une petite portion de stéarate d'éthanolamine et on chauffe le tout en présence d'eau, jusqu'à la fusion des deux masses solides. Si on agite pendant le refroidissement on obtient une émulsion stable qui est consistante pour un très faible pourcentage des corps solides.

Nous avons pu déterminer ainsi la concentration de stéarate d'éthanolamine à ajouter au monostéarate de diéthylèneglycol pour obtenir à coup sûr une émulsion avec l'eau: une proportion de 5 à 6 parties de stéarate d'éthanolamine pour 95 à 94 parties de monostéarate de diéthylèneglycol est suffisante. Nous avons alors préparé un

mélange du sel et de l'ester, dans les proportions indiquées. Il suffit de mêler à chaud, lorsque les corps sont liquides, néanmoins à température aussi basse que possible, le monostéarate de diéthylèneglycol et le stéarate d'éthanolamine (stéarate neutre) dans les proportions indiquées. Par refroidissement, on obtient une masse blanche dont l'aspect rappelle celui du monostéarate de diéthylèneglycol pur.

Pour simplifier l'écriture nous donnerons le nom « *d'ester émulsif* » à ce mélange de stéarates.

Point de fusion: 48°C.

Le mélange est insoluble dans l'eau.

Il est peu soluble à froid dans les divers solvants.

Il est soluble à chaud dans l'alcool,

Il est soluble à chaud dans le chloroforme,

Il est soluble à chaud dans le benzène.

Il est incomplètement soluble dans l'éther éthylique, même à chaud.

Si on chauffe ce mélange jusqu'à fusion en présence d'eau, on utilisant une proportion de 5 parties pour 95 parties d'eau, on obtient, à condition d'agiter pendant le refroidissement une pâte fluide, blanche d'aspect un peu granuleux, mais parfaitement lisse au toucher.

Plus on augmente la proportion de l'ester émulsif mis en jeu, et plus la consistance du produit finalement obtenu, est ferme.

Nous avons préparé de la sorte un premier excipient qui répond à la constitution suivante:

Ester émulsif	25 gr.
Eau distillée	75 gr.

On place dans 75 gr. d'eau chaude, les 25 gr. d'ester émulsif et on chauffe le tout au bain-marie jusqu'à fusion du gâteau de stéarate. On retire alors du feu, et on agite

le mélange jusqu'à obtention d'une pâte fluide. On peut, pour de petites quantités utiliser avec avantage, les petits agitateurs mécaniques qu'on trouve couramment dans le commerce pour les usages culinaires. La répartition de l'ester dans l'eau est alors très régulière et on obtient, après refroidissement complet, une préparation ferme, de consistance rappelant celle des crèmes au stéarate de soude. Cette crème se bat facilement au mortier, mais si la trituration est un peu prolongée, l'introduction d'air dans la pâte lui donne cet aspect « soufflé » caractéristique des préparations de stéarates alcalins glycélinées ou non.

Le support ainsi obtenu peut encore absorber de l'eau sans que la consistance devienne trop fluide, on peut lui incorporer environ 25 gr. d'eau.

On peut donc avec cet excipient, préparer des pommades contenant des principes solubles dans l'eau.

L'excipient supporte bien l'addition de glycérine et celle d'huile minérales ou végétales. Il est parfaitement miscible à la vaseline et à la lanoline. On peut également lui ajouter de l'alcool.

Cette préparation peut donc servir comme excipient pour pommade.

Une deuxième formule a ensuite été essayée avec :

Acide stéarique	18 gr.
Triéthanolamine	7 gr.
Eau distillée	75 gr.

On ajoute l'acide stéarique à 50 gr. d'eau préalablement chauffée et maintenue au bain-marie; quand la fusion est obtenue, on verse doucement, et en agitant constamment, la triéthanolamine diluée dans 25 gr. d'eau chaude. On retire du feu et on agite continuellement jusqu'au refroidissement complet.

Le produit ainsi obtenu est beaucoup moins ferme que le précédent, mais il est très plastique, et surtout très adhérent à l'épiderme sur lequel il s'étale fort bien. En outre, il se montre un émulsionnant remarquable, et on peut lui incorporer, aussi bien de la glycérine, des corps gras, ou de l'alcool, que de l'eau ou des solutions salines.

On pourrait augmenter la proportion de stéarate d'éthanolamine pour obtenir des préparations plus fermes et très émulsionnantes, mais le prix de revient deviendrait alors élevé.

Considérant les qualités respectives de ces deux préparations, la fermeté de l'une, sa consistance, et la grande souplesse de l'autre qui « file » très bien sous la spatule, nous avons cherché à établir un mélange de ces deux formules qui en réunisse toutes les propriétés.

Nous nous sommes arrêtés, après un certain nombre d'essais plus ou moins heureux, à la composition répondant à la formule suivante:

Acide stéarique	100 gr.
Ethanolamine	25 gr.
Ester émulsif	100 gr.
Eau distillée	775 gr.

On chauffe d'une part la triéthanolamine avec 200 à 250 gr. d'eau jusqu'à une température de 80°C environ.

On fait fondre d'autre part l'acide stéarique dans le reste de l'eau portée à la même température. On maintient ce mélange au bain-marie et on lui ajoute la solution d'éthanolamine, peu à peu et en agitant.

On retire aussitôt du feu et continue à agiter jusqu'à ce que le mélange se prenne en masse fluide. Si l'agitation est régulière et si le refroidissement est progressif, on obtient une pâte blanche parfaitement lisse, homogène et sans grumeaux.

On peut également préparer, d'un côté l'émulsion d'ester émulsif dans la moitié de l'eau utilisée, et de l'autre l'émulsion de stéarate d'éthanolamine, puis mélanger au mortier ces deux émulsions une fois refroidies. Cette méthode pourrait sembler plus judicieuse que la précédente: on peut, en effet, penser que l'addition de l'éthanolamine risque de saponifier le monostéarate de diéthylèneglycol. Mais l'éthanolamine est malgré tout une base assez faible, comparée à la soude. De plus, l'acide stéarique libre est en excès et le temps qui s'écoule entre l'addition d'éthanolamine et la prise en masse du produit est assez court (quelques minutes). Comme, quelque soit le procédé employé, l'aspect de la préparation est le même, nous adoptons le premier qui est plus rapide.

On peut remarquer que la quantité d'éthanolamine est inférieure à la quantité nécessaire à la stricte neutralisation de l'acide stéarique (elle est sensiblement la moitié). Cette précaution permet d'obtenir une préparation dont la réaction n'est pas alcaline, comme elle le serait si nous avions utilisé la dose théorique d'éthanolamine.

Le pH du produit est, selon les échantillons, compris entre 6,6 et 7.

Cette préparation a la consistance de la vaseline, elle en a aussi l'aspect lisse et brillant, et son toucher est gras. Une spatule plongée dans la masse, permet, quand on la retire d'étirer une lame mince de produit, mais cette lame s'étire beaucoup moins bien que lorsqu'on fait le même essai avec de la vaseline.

On peut incorporer par battage à froid, sensiblement 20 à 25 p. 100 d'eau en ayant encore une masse à consistance de pommade.

L'addition de glycérine et celle d'alcool sont très bien supportées.

Le mélange avec de la vaseline, de la lanoline, ou de l'axonge, se fait sans difficulté. L'incorporation d'une

cire se réalise à chaud, mais elle se fait surtout bien si, au cours de la préparation de l'excipient on fait fondre la cire avec l'acide stéarique.

Cette crème peut donc constituer un excipient pour pommade.

Nous avons également essayé de remplacer dans cette formule, le stéarate d'éthanolamine par un stéarate de sodium incomplètement saturé. La préparation obtenue a également un très bel aspect et se prête bien à la confection de pommades, mais elle sèche très rapidement et surtout elle durcit en séchant devenant granuleuse, phénomène lié à la présence du stéarate de sodium. Nous avons donc renoncé à utiliser le stéarate de sodium et n'avons conservé comme excipient que la formule ci-dessus.

Nous avons réalisé avec cet excipient, toute une série de préparations:

1°) Pour les pommades obtenues par simple mélange, aucune difficulté ne se présente. On obtient très aisément la pommade à l'oxyde de zinc à 10 p. 100, la pommade à l'acide borique, la pommade à l'acide salicylique. Pour cette dernière préparation, il est important que l'excipient ait été préparé dans un récipient non métallique, et que la pommade soit faite dans un mortier avec une spatule non métallique. En effet, la coloration rouge du salicylate de fer ne manquerait pas de se manifester beaucoup plus fortement que dans une pommade à la vaseline.

Parmi toutes ces préparations, une a été effectuée facilement, c'est la pommade mercurielle à parties égales. Les propriétés émulsionnantes de l'excipient sont tellement marquées que l'extinction du mercure est réalisée, sans le secours d'aucun adjuvant, dans un temps très court.

2°) Pour les pommades qui nécessitent l'incorporation de solutions salines on peut émulsionner directement ces solutions dans l'excipient, en mélangeant au début de petites quantités d'excipient au liquide ajouté peu à peu. Si cette incorporation semble plus difficile on peut avoir recours à l'un des procédés suivants:

a) On prépare une pâte absorbante en faisant fondre 50 gr. de l'ester émulsif dans 100 gr. d'eau au bain-marie. On laisse refroidir en agitant et on obtient ainsi une masse très consistante qui a un gros pouvoir absorbant et peut jouer le rôle de lanoline pour l'incorporation de l'eau et des solutions.

b) On prépare une gelée de gomme adragante en laissant en contact 5 gr. de gomme et 100 gr. d'eau pendant plusieurs jours. Cette gelée absorbe très facilement les solutions salines et permet de les incorporer aisément à l'excipient.

c) On peut utiliser les propriétés émulsionnantes et absorbantes de l'alcool cétylique.

L'alcool cétylique $C_{16}H_{33}OH$, ou hexadécylique (encore appelé éthal ou alcool éthalique) découvert en 1823 par CHEVREUL et caractérisé comme alcool en 1836, par DUMAS et PELIGOT est abondant dans le blanc de baleine.

Celui-ci est formé en majeure partie de palmitate de cétyle et c'est du blanc de baleine que nous avons extrait l'alcool cétylique, en suivant la méthode classique de saponification (34).

On dissout à chaud deux parties de potasse caustique et quatre parties de blanc de baleine dans cinq parties d'alcool éthylique. On chauffe au réfrigérant à reflux durant 48 heures. La liqueur contient l'alcool éthylique et les sels de potassium d'acide gras. On verse la solution alcoolique dans une solution aqueuse et tiède de chlorure de calcium. On lave le précipité et on le sèche. Ce

mélange d'alcool cétylique et de sels de calcium est ensuite épuisé au kumagawa par l'éther éthylique. La solution éthérée abandonne par refroidissement, et par évaporation, de l'alcool cétylique. Si on veut un produit très pur on peut le faire cristalliser dans l'alcool ou dans l'éther en présence de noir animal.

C'est un corps se présentant en lamelles brillantes, incolores, inodores et sans goût.

Point de fusion : 49°C.

L'alcol cétylique est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool bouillant et dans l'éther.

Si à l'excipient préconisé on incorpore de 2 à 5 p. 100 d'alcool cétylique, on obtient une pommade tout à fait onctueuse et encore plus douce à l'épiderme que le produit primitif. Mais ce qui est encore plus précieux c'est que le pouvoir émulsionnant se trouve très augmenté.

L'absorption est rendue beaucoup plus facile dans ces conditions.

On peut donc ajouter à l'excipient une proportion de 5 à 8 p. 100 d'alcool cétylique. On obtient ainsi une pommade très absorbante qui peut jouer le rôle de lanoline et rendre bien plus aisée la réalisation de nombre de formules.

La pharmacopée helvétique (35) comporte du reste une pommade dite « pommade cétylique » qui contient :

Alcool cétylique	4 gr.
Graisse de laine	10 gr.
Vaseline blanche	86 gr.

En utilisant l'un quelconque de ces procédés on peut préparer par exemple de la pommade au collargol, en respectant la proportion élevée d'eau que contient la formule.

On peut réaliser la confection des pommades dites de DALIBOUR, très employées en dermatologie, renfermant

des teneurs variées en sulfate de cuivre et sulfate de zinc.

L'incorporation de médicaments liquides comme l'ichtyol et le goudron qui est parfois assez difficile avec les excipients utilisés habituellement, se fait bien. C'est ainsi que la formule :

Ichtyol sulfonate d'ammonium ..	40 gr.
Oxyde de zinc	160 gr.
Excipient	240 gr.

est réussie de façon très satisfaisante, à condition d'ajouter l'ichtyol par petites quantités, et une fois l'incorporation de l'oxyde de zinc parfaitement réalisée.

Ces quelques exemples, volontairement très limités, montrent que, du point de vue technique, l'emploi de l'excipient de remplacement que nous signalons est facile et donne des préparations d'aspect comparable à celui offert par la réalisation des formules usuelles.

Il est même des préparations pour l'exécution desquelles l'excipient proposé semble préférable aux corps gras usuels.

C'est ainsi que la pommade soufrée préparée de la sorte a un aspect homogène que nous ne lui connaissons pas dans les pommades habituelles. On peut d'ailleurs obtenir une magnifique crème soufrée en utilisant la solubilité du soufre, dans le diéthylène glycol ou le propylène glycol. Cette propriété nous paraît importante car il semble qu'on pourrait ainsi obtenir une meilleure pénétration du soufre dans les tissus, remarque déjà faite par GATTEFOSSÉ (36).

On peut également obtenir une très belle pommade au menthol en faisant dissoudre celui-ci dans du diéthylène glycol, ou du propylène glycol et en incorporant la solution obtenue à l'excipient.

Il en est de même pour le camphre et le tanin qui tous deux se dissolvent dans ces mêmes solvants.

Signalons enfin qu'on obtient une préparation voisine du cold-cream comme aspect avec :

Huile d'amande	10 gr.
Excipient	90 gr.

L'addition d'un faible pourcentage (2 à 4 p. 100), d'alcool cétylique donne un produit d'encore plus belle apparence.

Mais si, comme nous venons de le montrer, l'excipient que nous proposons possède des qualités d'absorption permettant d'en faire, du point de vue technique une préparation parfaitement acceptable en pharmacie, la composition même de ce produit pose une série de questions auxquelles nous allons nous efforcer de répondre.

I. — L'excipient, au lieu d'être comme une vaseline, un produit inapte aux réactions chimiques, une cire difficilement saponifiable comme la lanoline, est un mélange de corps susceptibles de fournir des réactions altérant la nature chimique des produits actifs introduits dans la pommade.

II. — La proportion d'eau renfermée dans ces excipients est très élevée, il est à craindre que la dessiccation des pommades qu'il sert à exécuter, ne soit très rapide.

III. — La conservation des préparations ainsi obtenues est-elle satisfaisante et des altérations du support ne sont-elles pas à redouter ?

IV. — Quelle est l'action de ce produit sur la peau des malades ? N'est-elle pas irritante ou même dangereuse ?

Nous examinerons successivement tous ces points.

MODIFICATIONS DES MEDICAMENTS CHIMIQUES AU CONTACT DE L'EXCIPIENT

Les stéarates métalliques sont, à l'exception des stéarates alcalins, insolubles dans l'eau. Comme l'excipient contient, et de l'acide stéarique libre et du stéarate d'éthanolamine, il était naturel de penser que les sels métalliques introduits dans les pommades peuvent par doubles décomposition donner naissance au stéarate métallique correspondant.

Nous avons été ainsi conduits à examiner les modifications les plus frappantes obtenues au sein des préparations, et pour faire cet examen nous avons cru bon de préparer isolément plusieurs stéarates métalliques et d'étudier certaines de leurs propriétés.

Tous les stéarates métalliques ont été obtenus à partir du stéarate de sodium.

Ce dernier sel a été préparé lui-même par action à chaud de l'acide stéarique sur un léger excès de soude en solution aqueuse, suivant le procédé classique (37). On obtient par refroidissement une masse compacte, contenant une grande quantité d'eau. On élimine celle-ci par séchage à l'étuve à basse température (moins de 40°). On pulvérise et on lave à l'eau distillée froide. On sèche à nouveau.

L'opération du séchage est longue et on peut abréger la préparation en ajoutant à la solution chaude de stéarate de sodium, 10 à 15 gr. 100 de chlorure de sodium, en solution aqueuse. Le stéarate de sodium, relargué se sépare aisément. Après un premier séchage, on le lave à l'eau distillée froide, jusqu'à élimination des chlorures. On le sèche à nouveau et on le pulvérise.

Le stéarate de sodium est très peu soluble à froid dans l'eau et dans l'alcool, il est plus soluble à chaud et on peut obtenir dans l'eau chaude une solution à 8 ou 10 p. 100 qui servira pour préparer les stéarates métalliques.

Nous avons recherché les altérations produites dans les pommades suivantes :

Pommade de Dalibour (au sulfate de cuivre et de sulfate de zinc).

Pommade à l'iodure de plomb.

Pommade à l'oxyde de zinc.

Pommade à l'oxyde jaune de Mercure.

Pommade de Dalibour

Les pommades dites de Dalibour sont des préparations renfermant, selon les auteurs des prescriptions, des teneurs fort variées en sulfate de cuivre et sulfate de zinc. Ces préparations sont teintées en bleu clair.

Si on réalise une pommade de ce type en utilisant l'excipient on constate dès le début de la trituration des solutions de sulfate de cuivre et de sulfate de zinc, un changement de couleur, la teinte bleue pure observée d'ordinaire vire légèrement au bleu vert. Ce changement de couleur est du à la transformation du sulfate de cuivre en stéarate de cuivre. Parallèlement le sulfate de zinc fournit du stéarate de zinc.

Stéarate de cuivre $(C_{18}H_{35}O_2)_2 \text{ Cu} = 630,31$.

Ce sel s'obtient facilement par double décomposition entre une solution chaude de stéarate de sodium, et une solution chaude de sulfate de cuivre. La réaction est :



On utilise un léger excès de sulfate de cuivre, de façon

à avoir une liqueur très légèrement bleue. Une courte ébullition favorise le rassemblement à la surface du liquide des grumeaux de stéarate relargués par le sulfate de sodium formé. On laisse refroidir, on filtre et lave, puis on fait sécher à très basse température.

On obtient ainsi une poudre fine, bleu vert, se rassemblant aisément en petites masses sphéroïdes.

Fusion pâteuse à 130°C.

Ce corps est insoluble dans l'eau à chaud comme à froid.

Il est à peine soluble dans l'alcool, même à chaud, et le chauffage un peu prolongé des solutions alcooliques fournit un précipité d'oxyde de cuivre.

Très légèrement soluble dans l'éther et l'acétone.

Il est un peu soluble dans le chloroforme : la solution est très légèrement teintée en vert bleu.

Il se comporte de même avec le tétrachlorure de carbone, le benzène et le toluène.

Il est légèrement soluble dans le propylèneglycol.

AMIEL et BARRIOL ont montré (38) que le chauffage du stéarate cuivrique en présence d'un excès d'acide stéarique libre, en tube scellé, entraînait vers 230°C-235°C, la décoloration due à la formation du sel cuivreux et la précipitation d'un peu de cuivre métallique.

Si on opère à l'air libre, on observe le même phénomène mais il y a réoxydation totale au cours de refroidissement.

Stéarate de zinc : $(C_{18}H_{35}O_2)_2 Zn = 632,12$.

On prépare le stéarate de zinc par double décomposition entre deux solutions chaudes, l'une de stéarate de sodium, l'autre de sulfate de zinc.



Le stéarate précipite sous forme d'une poudre assez fine, qui se laisse bien laver à condition de la maintenir toujours humide.

On sèche à basse température.

Il est à noter que la préparation de grosses quantités de stéarate de zinc n'est pas sans danger : la température d'inflammation du stéarate de zinc est de 200°C et on peut observer une inflammation par auto-oxydation, due probablement à la présence de petites quantités d'acides gras non saturés.

La poudre fine obtenue est blanche, inodore, sans goût, elle se laisse assez mal mouiller par l'eau.

Point de fusion : 123°C.

Insoluble dans l'eau à froid et à chaud.

Très peu soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétone.

Plus soluble dans le chloroforme et le tétrachlorure.

Les meilleurs solvants sont le benzène et le toluène.

Assez soluble dans le propylèneglycol.

Pour mettre en évidence la formation de ces deux stéarates dans la pommade de Dalibour réalisée avec l'excipient, nous avons préparé séparément deux pommades contenant :

L'une 1 p. 100 de sulfate de cuivre,

l'autre 1 p. 100 de sulfate de zinc.

La pommade au sulfate de cuivre est alors triturée avec de l'eau : 100 cc. d'eau pour 25 gr. de pommade. On obtient ainsi une émulsion d'où on peut, par filtration et centrifugations prolongées séparer une couche de liquide aqueux.

Ce liquide ne présente aucune coloration. Il a une réaction légèrement acide au tournesol.

Les réactions de l'acide sulfurique sont positives.

Les réactions du cuivre sont toutes négatives.

Une seconde prise d'essai de pommade au sulfate de cuivre est alors traitée par le chloforme, soit directement, soit après avoir été desséchée à l'étuve à très basse température.

La solution chloroformique est légèrement colorée en vert bleu, Si on agite cette solution avec de l'eau, le chloroforme ne cède pas de coloration à celle-ci.

La solution chloroformique est évaporée. Sur le résidu de cette évaporation légèrement coloré, on peut caractériser le cuivre après calcination.

Ces essais montrent bien que le sulfate de cuivre, insoluble dans le chloroforme, soluble dans l'eau s'est transformé en stéarate de cuivre insoluble dans l'eau, mais légèrement soluble dans le chloroforme.

Cette transformation a mis en liberté de l'acide sulfurique qu'on a pu aisément caractériser.

La pommade au sulfate de zinc est également traitée par l'eau : 100 cc. d'eau distillée pour 25 gr. de pommade. L'émulsion est détruite par centrifugation et on obtient un liquide aqueux, de réaction acide au tournesol.

Sur ce liquide : les réactions de l'acide sulfurique sont positives.

Les réactions du zinc sont négatives.

Nous avons essayé de caractériser le zinc en entraînant le stéarate de zinc par le benzène qui semble son meilleur solvant, mais ce procédé ne nous a pas permis d'obtenir de résultat probant.

Nous avons alors opéré de la façon suivante :

La réaction (1) montre que dans la double décomposition, la présence d'une molécule de sulfate de zinc (soit 287 gr. 55 de sulfate de zinc à 7 OH₂) exige celle de 2 molécules d'acide stéarique (soit 568 gr. 756 poids exprimé en acide stéarique). Donc 10 gr. d'acide stéarique correspondent à 5 gr. 04 de sulfate de zinc.

Nous avons préparé deux pommades :

L'une à 4 p. 100 de sulfate de zinc.

L'autre à 6 p. 100 de sulfate de zinc.

Chacun de ces échantillons contient, d'après la formule de l'excipient, 10 gr. d'acide stéarique en partie libre en partie sous forme de stéarate d'éthanolamide.

Chacune de ces pommades a été traitée par l'eau dans les conditions indiquées plus haut (25 gr. de pommade triturés avec 100 cc. d'eau centrifugation prolongée).

Dans les deux liqueurs aqueuses les réactions de l'acide sulfurique sont positives.

Mais alors que dans la solution correspondant à la pommade à 4 p. 100 les réactions du zinc sont négatives, ce métal caractérisé dans la solution correspondant à la pommade à 6 p. 100.

On peut donc considérer que dans le premier cas la transformation en stéarate de zinc a été totale, tandis que dans le second, il est resté un excès de sulfate de zinc.

Il aurait été intéressant d'approcher plus près de part et d'autre du titre de 5 gr. 04 p. 100 en sulfate de zinc, correspondant à la quantité théorique transformée par 10 gr. d'acide stéarique, mais les phénomènes d'absorption, qui ne peuvent manquer de se produire au contact des particules solides émulsionnées, ne permettent pas d'effectuer des déterminations aussi précises que nous l'aurions désiré.

Malgré cette remarque, les résultats obtenus permettent de penser que la transformation du sulfate de zinc en stéarate correspondant est rapide et totale.

Pommade à l'iodure de Plomb

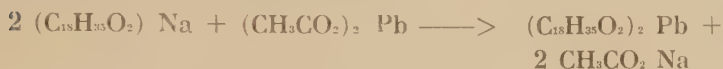
La pommade à l'iodure de plomb du Codex, renfermant 10 p. 100 de sel constitue, si elle est réalisée avec l'excipient, une préparation très homogène et dont la belle

couleur jaune est identique à celle de la pommade faite à la vaseline.

Mais cette couleur s'atténue peu à peu et la pommade pâlit. Cette décoloration est beaucoup plus manifeste sur une pommade à 1 p. 100. Elle est due à la formation de stéarate de plomb.

Stéarate de plomb : $(C_{18}H_{35}O_2)_2 Pb = 773,96$.

Le stéarate neutre de plomb se prépare facilement par double décomposition entre une solution chaude de stéarate de sodium et une solution acétique d'acétate de plomb, ajoutée en léger excès.



La précipitation du stéarate neutre est immédiate et le sel se rassemble à la surface du liquide refroidi en petits grains qui se laissent laver facilement à l'eau distillée, jusqu'à élimination totale des acétates dans les eaux de lavage. On sèche à basse température.

On obtient ainsi un sel blanc, inodore et sans goût, qui se mouille difficilement par l'eau.

Point de fusion : $104^\circ C$.

Insoluble dans l'eau.

Très légèrement soluble dans l'alcool, dans l'éther, dans l'acétone.

Il est un peu plus soluble dans le chloroforme à chaud.

Assez soluble à chaud dans le tétrachlorure de carbone, le benzène, le toluène.

La double décomposition dans la pommade à l'iodure de plomb se manifeste déjà par le changement de coloration de la pommade. On peut la mettre en évidence de la façon suivante :

25 gr. de pommade à 1 p. 100 d'iodure de plomb sont

traités par 100 cc. d'eau distillée, après trituration soigneuse, on sépare une portion aliquote de l'eau par centrifugation et filtration. On additionne 5 cc. de cette liqueur aqueuse de 10 gouttes de solution de nitrate d'argent. On observe un précipité d'iodure d'argent.

D'autre part, on traite 5 cc. de solution saturée d'iodure de plomb (soit 1 p. 1.300) par 10 gouttes de solution de nitrate d'argent. Le précipité obtenu est beaucoup moins abondant dans ce dernier essai que dans le premier. On peut en diluant les deux solutions de façon à observer non un précipité mais une opalescence, les comparer grossièrement, et on constate ainsi qu'il faut diluer la solution extractive environ 8 fois plus que la solution saturée, pour obtenir dans les mêmes conditions expérimentales, des opalescences semblables.

Si l'iodure de plomb n'avait pas été attaqué, le résultat du traitement par l'eau nous aurait fourni une solution saturée d'iodure de plomb dans laquelle les réactions des iodures n'auraient pas été plus intenses que dans la solution témoin. L'augmentation de l'intensité de la réaction des iodures est la preuve de la double décomposition.

Cet essai a été effectué 24 heures après la préparation de la pommade. Si on le répète sur des échantillons plus âgés on constate que l'altération se poursuit.

La décoloration est beaucoup moins marquée sur la pommade à 10 p. 100 qui contiendra toujours un excès d'iodure de plomb, non décomposé, suffisant pour lui garder une teinte jaune assez prononcée.

Pommade à l'oxyde jaune de mercure

La pommade à l'oxyde jaune de mercure à 1 p. 100 préparée avec l'excipient n'a pas la coloration obtenue classiquement avec la vaseline. On peut observer au cours

de la trituration, un changement de teinte très rapide et le produit obtenu présente une teinte saumon pâle.

Cette altération est due à la production de stéarate mercurique.

Stéarate mercurique : $(C_{18}H_{35}O_2)_2 Hg = 767,35$.

On l'obtient le plus aisément en partant du Nitrate Mercurique conformément à la réaction :



Le nitrate mercurique, lui-même préparé par action de l'acide nitrique dilué sur l'oxyde jaune de mercure est ajouté, à chaud, en excès à une solution chaude de stéarate de sodium. Le précipité de stéarate de mercure se rassemble et après lavage jusqu'à disparition des nitrates, il est séché à très basse température.

On obtient ainsi une poudre blanche, à toucher gras, se ramollissant sous la pression des doigts. Ce sel ne se laisse pas mouiller par l'eau.

Point de fusion : 110° .

Le stéarate mercurique est insoluble dans l'eau à froid et à chaud.

Il est à peu près complètement insoluble dans l'alcool, l'éther et l'acétone.

Il est très légèrement soluble dans le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le benzène, le toluène.

Si on le chauffe en présence de propylène glycol il y a formation d'un peu de mercure métallique.

On constate que, si l'on chauffe du stéarate mercurique avec un solvant organique la liqueur prend une coloration jaune. Si on laisse reposer, la coloration du solvant disparaît et on peut voir qu'elle était due à une suspension d'un précipité jaune divisé, qu'on retrouve alors au fond du tube à essai. Ce phénomène est d'autant

plus net que le solvant employé est un meilleur solvant de l'acide stéarique : c'est ainsi que le simple contact, sans chauffage du stéarate mercurique avec l'éther, fait apparaître le précipité jaune.

Nous avons étudié quantitativement cette décomposition en traitant une prise d'essai de 0,882 gr. de stéarate mercurique par 100 cc. d'alcool à 90° que l'on maintient 30 minutes à l'ébullition par chauffage au bain marie. On filtre sur filtre taré et on recueille le liquide dans une capsule tarée. Le précipité qui reste sur le filtre a l'aspect caractéristique de l'oxyde jaune. Mais, au cours de la filtration de l'acide stéarique s'est également déposé sur le filtre. On introduit alors les filtres dans la cartouche d'un Kumagawa et on épuise à l'alcool. Après quelques heures d'épuisement les filtres sont retirés et mis à sécher à l'étuve, tandis que l'alcool est évaporé dans la capsule tarée.

Pour la prise d'essai utilisée on obtient :

Oxyde jaune de mercure : 0,238 gr.

Acide stéarique : 0,655 gr.

Cette décomposition du stéarate mercurique au contact de l'alcool, à chaud, nous explique pourquoi la préparation du stéarate mercurique par double décomposition entre du stéarate de sodium et du chlorure mercurique en milieu alcoolique n'a pu être réalisée au cours de nos essais.

Les caractères de solubilité du stéarate mercurique dans les divers solvants sont tels que nous n'avons pu caractériser, ce sel dans notre pommade à l'oxyde jaune, mais la décoloration qui s'observe est un signe suffisant de l'altération du médicament.

Pensant que, dans la formule utilisée, le stéarate d'éthanolamine était seul en cause dans la transformation de l'oxyde en stéarate mercurique, nous avons réalisé

une préparation renfermant le même pourcentage d'oxyde mercurique, mais avec un excipient formé du seul Monostéarate de diéthylène glycol.

Dans ce cas on constate de même une décoloration et on obtient une émulsion de couleur saumon clair.

Si on traite une suspension aqueuse à 5 p. 100 de monostéarate de diéthylène glycol par l'oxyde jaune de mercure (1 p. 100) on peut observer, en agitant énergiquement le mélange, et en laissant au repos entre deux agitations sucessives, que l'oxyde jaune qui tombe au fond du récipient, perd peu à peu sa coloration. Les grains agglomérés d'oxyde mercurique deviennent de plus en plus pâles, mais si en écrase ces petites masses avec un agitateur on voit qu'elles sont formées d'une enveloppe périphérique blanche qui englobe de l'oxyde jaune ayant conservé complètement ou presque, sa couleur primitive. Les grains d'oxyde ainsi libérés sous l'action de l'agitateur, subissent à leur tour le même sort que les masses plus importantes qu'ils formaient, et s'enrobert dans une gaine blanche de stéarate mercurique. On finit ainsi par obtenir une émulsion de plus en plus pâle.

L'action de l'oxyde mercurique sur les constituants de l'excipient est donc très énergique puisque l'ester stéarique lui-même est saponifié sous son influence.

Nous avons constaté de plus que la vitesse de décoloration était en rapport avec l'éclairement reçu par la pommade. Un échantillon placé dans un tube de verre à la lumière du jour, se décolore beaucoup plus rapidement que l'échantillon témoin gardé à l'obscurité.

Nous avons pratiqué divers essais.

Si on abandonne un échantillon de pommade placé dans un tube à essais, devant une fenêtre, on observe en effet deux résultats :

1°) La décoloration est nettement plus rapide que pour l'échantillon témoin.

2°) Sur la surface exposée directement à la lumière on constate l'apparition d'une coloration grisâtre plus ou moins accentuée.

Si maintenant on utilise un excipient comportant 5 p. 100 de propylèneglycol et qu'on expose dans les mêmes conditions à la lumière on constate cette fois :

1°) Que la décoloration de l'oxyde jaune est sensiblement nulle par rapport au témoin.

2°) Que la surface éclairée présente un aspect gris noirâtre tout à fait frappant.

Si enfin on répète cet essai sur une pommade type à l'oxyde jaune préparée avec de la vaseline blanche, on observe :

1°) Qu'il n'y a pas de décoloration de l'oxyde jaune.

2°) Que la surface éclairée se colore légèrement en gris.

Toutes ces expositions à la lumière ont bien entendu été réalisées dans des conditions expérimentales identiques. Le temps d'éclairement total a été de 24 heures.

On sait que lorsqu'on abandonne de la pommade à l'oxyde jaune préparée avec de la vaseline, à l'air et à la lumière, elle noircit légèrement en surface. Cette réduction de petites quantités d'oxyde jaune en mercure métallique s'observe déjà sur l'oxyde lui-même abandonné sans précautions à la lumière, qu'on voit revêtir en surface une teinte jaune grisâtre, manifestement différente de celle qu'on voit reparaitre dès qu'on agite un peu la poudre. Cette réduction observée dans l'échantillon de pommade à la vaseline, ne nous a donc pas surpris quant à sa nature mais son intensité nous a frappé. La réduction fournie par la pommade contenant du propylène

glycol a été extrêmement intense, comparée à celle observée sur les autres échantillons.

Nous avons cherché le pouvoir réducteur du propylène glycol employé, et constaté que ce corps réduit le réactif de Nessler et réduit la liqueur de FEHLING.

Si on le distille (sous pression réduite) on constate que les produits de tête sont un peu plus réducteurs que le produit de distillation moyenne, mais celui-ci possède encore un pouvoir réducteur très marqué.

Les réactions des aldéhydes sont, sur les produits de la distillation, comme sur le produit initial, négatives. Il est possible que le pouvoir réducteur soit dû à la présence de dérivés époxy, qui comme l'oxyde d'éthylène sont réducteurs, et se formeraient, par déshydrations, au cours des distillations permettant d'isoler les divers glycols.

Nous avons recherché également le pouvoir réducteur de l'éthylène glycol : celui-ci est beaucoup moins marqué que pour le propylène glycol et si les réactions avec la liqueur de FEHLING et les réactif de NESSLER sont toujours positives, elles sont beaucoup moins intenses qu'avec le propylène glycol.

Si on prépare des excipients avec :

5 p. 100 de diéthylène glycol.

5 p. 100 de propylène glycol.

10 p. 100 de propylène glycol.

et qu'avec ceux-ci on fasse des pommades à 1 p. 100 d'oxyde jaune de mercure on constate, en soumettant les 3 échantillons au même éclaircissement pendant un même temps, que la réduction, faible pour la pommade au diéthylène glycol est plus marquée dans celle à 5 p. 100 de propylène glycol, et encore plus manifeste dans la préparation à 10 p. 100 de propylène glycol, ce qui est en accord avec ce que nous venons de voir sur le pouvoir réducteur des deux glycols.

On peut constater que les radiations lumineuses sont seules en cause dans cette réduction rapide : si les échantillons soumis à l'action de la lumière sont recouverts d'une couche d'huile de vaseline empêchant le contact avec l'air, la réduction obtenue est tout aussi marquée que si l'absence d'huile permet le contact avec l'air.

De plus, un peu de pommade contenant du propylène glycol a été introduit dans un tube de quartz et soumise à l'action des rayons ultra-violets pendant plusieurs heures, sur sa région médiane seulement, les extrémités étant protégées par des écrans opaques. La réduction est observée dans la seule région soumise aux radiations ultra-violettes.

Enfin, la réaction n'est pas observée sur des pommades au stéarate mercurique.

On voit donc, en résumé, que le propylène glycol :

— d'une part protège l'oxyde jaune de la transformation en stéarate mercurique, du moins partiellement.

— d'autre part, favorise à la lumière seulement, la réduction de l'oxyde mercurique en mercure métallique.

Pommade à l'oxyde de zinc

L'obtention de la pommade à l'oxyde de zinc avec l'excipient est facile, la préparation présente un aspect homogène.

Pour rechercher la présence de stéarate de zinc, nous avons procédé par trituration de la pommade avec de l'eau distillée (25 gr. de pommade pour 100 gr. d'eau distillée). Une série de centrifugations énergiques de ces émulsions, convenablement diluées, permet de séparer dans le culot de centrifugation, une poudre blanche, insoluble dans l'eau, mais soluble dans les acides dilués.

La solution ainsi obtenue, présente toutes les réactions des sels de zinc.

Comme le stéarate de zinc est insoluble dans les acides dilués, la poudre rassemblée par la centrifugation ne peut être constituée que par de l'oxyde de zinc dont elle offre tous les caractères.

Il ne peut être question d'obtenir par un tel procédé un dosage précis de l'oxyde de zinc, mais les pesées effectuées sur le résidu d'oxyde de zinc, montrent qu'on retrouve environ 80 p. 100 de l'oxyde de zinc entrant dans la composition de la préparation.

Il est donc vraisemblable que dans cette préparation il n'y a pas de transformation de l'oxyde de zinc en stéarate de zinc.

*
**

Si on confronte les résultats obtenus dans les altérations observées dans les quatre pommades que nous avons choisies, on peut en tirer les remarques suivantes :

Si des sels métalliques sont mis en présence de l'excipient considéré, ils subissent une double décomposition entraînant l'apparition des stéarates correspondants.

La réaction est d'autant plus rapide et complète que le sel métallique entre plus facilement en réaction (transformation immédiate du sulfate de cuivre, lente de l'iodure de plomb).

Si on exécute des pommades avec des oxydes métalliques, il n'y a pas en règle générale d'altération (oxyde de zinc). Mais si l'oxyde est très basique on assiste à une transformation en stéarate métallique : cas de l'oxyde jaune de mercure.

Il va sans dire que ces excipients ne supportent pas l'addition d'oxydants et qu'on ne pourra pas préparer

avec eux des pommades comme la pommade au permanganate de potasse. Enfin, pour la pommade iodoiodurée, la transformation de l'iodure de potassium semble un inconvénient suffisant pour faire écarter l'emploi de l'excipient dans cette préparation.

LA DESSICATION

La formule indiquée pour l'excipient renferme 775 gr. d'eau dans 1.000 gr. de produit final. Le risque de séchage rapide paraît donc considérable et il faut l'envisager sous deux aspects :

Diminution de la teneur en eau de l'excipient au cours de sa conservation.

Dessication de la pommade appliquée sur la peau du malade.

1°) *Perte d'eau au cours de la conservation :*

Si on abandonne l'excipient à l'air, dans un récipient à large ouverture non obturée, on constate au bout de quelques jours la formation, à la surface, d'une pellicule assez résistante et élastique, due à une dessication superficielle prononcée. La diminution de volume qu'on peut observer, sur une quantité un peu élevée d'excipient, devient de plus en plus faible à partir du moment où cette sorte de croûte s'est formée et il semble bien que cette pellicule ralentisse sérieusement l'évaporation de l'eau. Sous cete surface, qui peut avoir 0,1 à 0,2 mm. d'épaisseur, on retrouve d'ailleurs un excipient de consistance à peu près normale.

Nous avons cherché à montrer l'action de la pellicule superficielle de la façon suivante :

Dans deux cristallisations de verre de 6,5 cm. de diamètre et de 3,5 cm. de hauteur on introduit une quantité sensiblement comparable d'excipient, fraîchement préparé.

Le cristallisateur A a reçu 64,138 gr. de préparation, le cristallisateur B 64,366 gr.

Les deux récipients, non couverts, sont abandonnés, côte à côte, dans un endroit fortement ventilé afin d'observer une dessiccation rapide.

La pommade contenue dans A n'est pas agitée, tandis qu'à l'aide d'un agitateur taré en même temps que le cristallisateur, la pommade B est remuée énergiquement après chaque pesée. La perte de poids est déterminée par pesée, la première étant faite au bout de 12 heures, la suivante après 24 heures et les autres de 48 en 48 heures. Les pertes de poids observées sont indiquées — exprimées pour 100 gr. d'excipient — dans le tableau suivant :

	12 heures	24 heures	2 jours	4 jours	6 jours	8 jours	10 jours
	%	%	%	%	%	%	%
Echantillon A	1,17	3,22	5,80	9,15	11,4	13,1	16,1
non trituré							
Echantillon B	1,84	3,85	7,13	12	18,1	23,2	30,1
trituré							

Tableau I : Perte de poids de l'excipient par dessiccation spontanée

Ces résultats sont également traduits par la courbe de la figure I.

L'examen de ces chiffres et des deux courbes montre l'importance qu'a la pellicule formée à la surface de l'excipient dans le premier temps de la dessiccation. Alors que la courbe représentant la perte en eau de l'échantillon non trituré tend à s'aplatir pour devenir parallèle à l'axe des

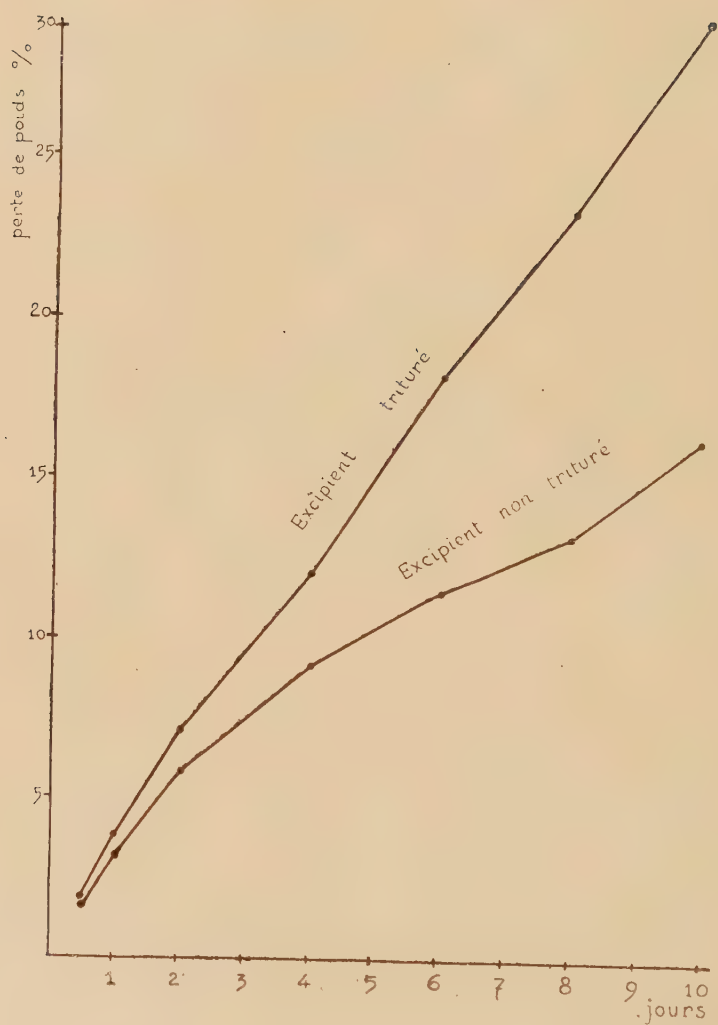


Fig. 1. — Etude de la dessiccation de l'excipient, en fonction de sa trituration au contact de l'air.

temps, celle qui traduit la perte de poids de l'échantillon agité périodiquement à l'allure générale d'une droite (l'allure ascendante prise par les 2 courbes au dixième jour est due à un état hygrométrique très bas de l'atmosphère durant les 24 heures précédant la pesée.

On voit également que, si la perte de poids journalière considérable les premiers jours, tend à diminuer dans les jours suivants, elle n'en est pas moins très sensible.

Nous avions un moment cru que la présence d'alcool cétylique permettrait au produit de retenir l'eau plus énergiquement, mais très vite nous avons dû abandonner cette idée.

Nous avons alors cherché à utiliser les propriétés hygroscopiques du propylène glycol, pour empêcher l'excipient d'abandonner trop d'eau par évaporation. Pour cela nous avons préparé une série de formules dans lesquelles le propylène glycol entre pour des doses allant de 0 à 20 p. 100. Les pommades obtenues ont été placées comme précédemment dans des cristallisoirs de verre tarés, mesurant 6 centimètres de diamètre et 3,5 centimètres de profondeur.

Ces cristallisoirs abandonnés à l'air libre, dans une atmosphère sèche ont été pesés au bout de 12 heures, de 24 heures, puis tous les jours durant 9 jours et ensuite tous les deux jours jusqu'au dix-septième jour.

Les résultats sont consignés dans le tableau n° II.

Teneur en propylène glycol.	12 heures	24 heures	2 J.	3 J.	4 J.	5 J.	6 J.	7 J.	8 J.	9 J.	11 J.	13 J.	15 J.	17 J.
20 %	1.03	1.61	2.57	3.11	3.67	4.58	5.24	6.19	6.64	7.11	7.90	8.72	9.42	11.
18 %	1.05	1.63	2.58	3.13	3.70	4.61	5.26	6.21	6.66	7.15	7.92	8.75	9.44	11.2
16 %	1.24	1.89	3.02	3.41	3.96	5.24	5.87	6.92	7.36	7.89	8.68	9.50	10.2	11.7
14 %	1.29	1.95	3.06	3.52	4.28	5.26	5.97	7.06	7.41	8.06	8.95	9.81	10.5	12.2
12 %	1.35	2.08	3.18	3.61	4.44	5.40	6.08	7.13	7.61	8.12	9.06	10.	10.8	12.6
10 %	1.39	2.16	3.34	3.97	4.70	5.74	6.49	7.62	8.14	8.79	9.89	10.50	11.2	13.
0 %	1.53	2.45	3.80	4.51	5.24	6.32	7.10	8.30	8.86	9.45	10.5	11.3	12.2	13.2
5 %	1.72	2.70	4.16	5.03	5.74	6.92	7.78	9.11	9.72	10.3	11.4	12.4	13.4	15.5

Tableau II. — Perte de poids pour 100 gr. d'excipients à teneur variée en propylène glycol.

Si on considère maintenant la perte de poids % en 24 heures, on obtient, en notant les chiffres pour les jours 1, 9 et 15, les valeurs suivantes :

Teneur en propylène glycol	0 à 1 ^{er} jour	8 ^e au 9 ^e jour	14 ^e au 15 ^e jour
20 %	1,61	0,45	0,35
18 %	1,63	0,45	0,35
16 %	1,89	0,44	0,35
14 %	1,95	0,35	0,35
12 %	2,08	0,48	0,47
10 %	2,16	0,52	0,46
5 %	2,45	1,20	0,45
0 %	2,70	1,33	0,50

Tableau III. — Action du propylèneglycol sur la perte de poids journalière par dessiccation.

L'examen des chiffres obtenus montre en premier lieu que l'incorporation de 20 p. 100 de propylène glycol à l'excipient permet à celui-ci de ne perdre en 17 jours que 11 p. 100 de son poids alors que sans propylène glycol la perte de poids atteint 15,5 p. 100. La disparition d'eau est assurément inversement proportionnelle à la quantité de glycol utilisée, mais le résultat nous semble trop médiocre pour être retenu.

Si on considère les résultats groupés dans le dernier tableau on voit que la perte de poids journalière, importante au début tend à se restreindre de plus en plus. Il est certain, et nous avons pu le constater en abandonnant à l'air, pendant plusieurs mois, étalés sur une planchette, des excipients plus ou moins riches en propylène glycol, que si on prolonge l'expérience, la dessiccation se poursuit, à une allure de plus en plus lente, mais néanmoins continue, et elle est moins marquée pour les pro-

duits riches en propylène glycol. Nous n'avons pas fait de mesures sur des temps plus longs, considérant qu'en pratique la préparation est utilisée par le malade en un délai qui n'excède pas trois semaines.

On peut tirer de ces remarques sur la dessiccation des pommades, les indications suivantes : cet excipient doit être conservé en récipients soigneusement bouchés, et pleins si possible : on a donc intérêt à le garder en pots de petite capacité et bien bouchés. La conservation en tubes est évidemment toute indiquée. Si on observe ces conditions de conservation, qui d'ailleurs, sont de rigueur pour la conservation des excipients habituels pour pommades, la disparition d'eau sera fort peu sensible. Il est préférable de proscrire l'emploi de récipient en fer blanc qui pourrait souiller à la longue.

La question du séchage de la pommade sur la peau est moins facile à résoudre. Il est indiscutable que ces produits sèchent beaucoup plus vite que les préparations habituelles. L'addition de proportions de vaseline de l'ordre de 10 à 20 p. 100 permet d'éviter une dessiccation aussi rapide. Mais on peut aussi bien utiliser l'action du propylène glycol : si le rôle joué par ce dernier est négligeable quand il s'agit de retenir l'eau dans la masse de la pommade, il est beaucoup plus important pour garder à la préparation étalée sur l'épiderme une souplesse beaucoup plus grande, et un toucher gras qui persiste assez longtemps.

La quantité ajoutée à l'excipient joue un rôle actif dès la teneur de 5 p. 100. Plus on l'élève et moins la pommade sèche vite, mais nous avons conservé cette dose, du moins pour l'instant, craignant que l'addition de propylène glycol ne fournisse une préparation moins bien supportée par les épidermes malades.

ALTERATIONS CRYPTOGRAMIQUES DES EXCIPIENTS

Nous avons constaté à plusieurs reprises que sur des excipients abandonnés sans aucune précaution, au contact de l'air, mais agités de temps à autre, de façon à éviter la formation de croûte superficielle sèche jouant un rôle protecteur, pouvaient se développer des moisissures. Il en est de même sur quelques préparations, ne renfermant aucun médicament pouvant par sa nature s'opposer au développement des moisissures.

Il y a déjà quelques années on a d'ailleurs montré que l'éthanolamine commerciale, employée sous forme de solution aqueuses diluées, ou sous forme de sels, est pratiquement dépourvue d'influence nuisible sur un grand nombre d'espèces bactériennes. Certains peuvent même l'utiliser comme source de carbone et d'azote (39).

C'est ainsi qu'on peut observer parfois, une prolifération de ce genre sur la pommade que nous avons proposé comme succédané de Cold Cream :

Huile d'amande	10 gr.
Excipient	90 gr.

Mais c'est surtout sur la pommade au tanin que la culture est très prospère :

Ces pommades sont envahies rapidement par un champignon qui les recouvre d'une pellicule vert noir, très compacte. Le développement de cette moisissure ne nous a pas surpris, car tous ceux qui ont fréquemment employé des solutions de tanin savent combien celles-ci sont sujette à l'envahissement par les cryptogames.

Le champignon en question, paraissait être un « *Penicillium Glaucum* », mais l'observation attentive de sa

structure a montré qu'il s'agit en réalité du « *Penicillium Crustaceum* », variété qui se distingue par la brièveté de ses conidiophores.

Pour éviter de semblables invasions nous avons essayé d'utiliser l'action germicide puissante du sulfate d'orthoxyquinoléine la solubilité aisée de ce produit dans l'eau permettant d'obtenir une bonne répartition dans l'excipient. Mais nous avons constaté que la préparation prenait au bout d'un certain temps, une teinte gris brunâtre. Cette teinte est due à la formation d'un stéarate d'oxyquinoléine.

On obtient facilement ce dernier par double décomposition entre une solution chaude de stéarate de sodium et une solution aqueuse de sulfate d'orthoxyquinoléine employée en léger excès. L'addition d'une petite quantité de sulfate de sodium permet de relarguer le stéarate insoluble qui se rassemble à la surface en une masse granuleuse semi-liquide, qui se solidifie par refroidissement.

Ce corps présente les caractères suivants :

Masse compacte, blanc grisâtre, se brisant aisément; odeur phénolique.

Point de fusion : 57°C.

Il est insoluble dans l'eau, même à chaud.

Il est soluble dans : l'éther, l'acétone, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le benzène.

Ses solutions dans les solvants organiques sont incolores.

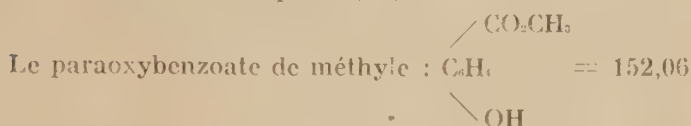
Il a conservé, au moins en partie, ses propriétés antiseptiques vis-à-vis des moisissures, car les préparations additionnées de ce produit n'ont pas donné prise au développement mycélien.

Mais ces préparations, même avec la dose de 2 p. 1000 utilisée dans tous les cas conservent l'odeur caractéristique de la quinoléine.

Nous avons ensuite essayé deux conservateurs devenus presque classiques :

L'ester méthylique de l'acide paraoxybenzoïque, connu sous le nom déposé de Nipagine (40).

L'ester propylique de l'acide paraoxybenzoïque, déposé sous l'appellation de Nipasol (40).



Se présente sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 126°-127°C.

Peu soluble dans l'eau (2,5 p. 100).

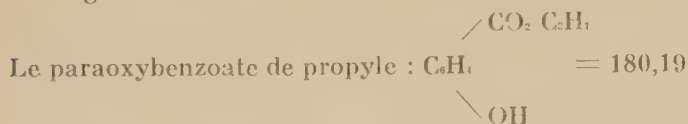
Soluble dans l'alcool (1 partie pour 2,5).

Soluble dans l'éther (1 partie pour 6).

Soluble dans l'acétone (1 partie pour 7).

On peut ainsi utiliser le dérivé sodé plus soluble dans l'eau 150 p. 100.

Le rapport entre la dose toxique et la dose antiseptique est égal à 50.



Se présente aussi sous forme cristalline.

Point de fusion : 97°C.

Peu soluble dans l'eau (9 p. 100).

Soluble dans les huiles, dans l'alcool, dans l'éther, dans l'acétone.

On peut également employer le dérivé sodé.

Le rapport entre la dose toxique et la dose antiseptique est comme pour l'homologue précédent, égal à 50.

Ces deux esters sont solubles dans le diéthylène glycol et dans le propylène glycol, les dérivés sodés sont également solubles dans ces mêmes solvants. Cette propriété peut donc permettre de les répartir uniformément dans l'excipient.

Nous avons vérifié les propriétés antiseptiques de ces produits en opérant de la façon suivante :

1°) On prépare d'abord un excipient répondant à la formule normale donnée page 64.

On répartit cet excipient frais en quatre lots, comportant chacun 4 échantillons a, b, c, d, disposés sur boîte de Piétri.

Lot 1 : excipient seul.

Lot 2 : excipient additionné de 5 p. 100 de propylène-glycol.

Lot 3 : excipient additionné de 2 p. 1000 de paraoxybenzoate de méthyle.

Lot 4 : excipient additionné de 2.100 de paraoxybenzoate de propyle sodé.

Chacun des échantillons a, b, c, d, appartenant à chaque lot estensemencé avec différents champignons :

Les échantillons de la série a, avec *Aspergillus fumigatus*.

Les échantillons de la série b, avec *Aspergillus flavus*.

Les échantillons de la série c, avec *Rhyzopus nigricans*.

Les échantillons de la série d, avec *Pénillium crustaceum*.

2°) On prépare, avec l'excipient normal, une pommade au tanin contenant 5 p. 100 de tanin, la pommade ainsi obtenue est répartie de la même façon en quatre

lots, chaque lot groupant 4 échantillons, a, b, c, d, placés sur boîte de Pétri.

Lot 1 t : pommade au tanin.

Lot 2 t : pommade au tanin, additionnée de 5 p. 100 de propylèneglycol.

Lot 3 t : pommade au tanin, additionnée de 2 p. 1000 de paraoxybenzoate de méthyle.

Lot 4 t. pommade au tanin, additionnée de 2 p. 1000 de paroxybenzoate de propyle sodé.

Chacun des échantillons des séries a, b, c, d, de chaque lot estensemencé comme ci-dessus.

Les échantillons de la série a, avec *Aspergillus fumigatus*.

Les échantillons de la série b, avec *Aspergillus flavus*.

Les échantillons de la série c, avec *Rhyzopus nigricans*.

Les échantillons de la série d, avec *Pénicillium crustaceum*.

Tous les lots sont placés à l'étuve à 37°C. On a eu soin de placer dans celle-ci pendant 12 heures sur 24, un récipient garni d'eau. L'atmosphère humide sera d'une part favorable au développement des champignons, et d'autre part, évitera une dessiccation trop rapide de ces différents milieux.

Au bout de 12 heures on n'observe pas de développement sensible de moisissures.

Après 24 heures, aucune prolifération.

Au bout de 48 heures, on constate :

Sur le lot 1 : un léger développement pour *Aspergillus fumigatus* et pour *Rhyzopus nigricans*.

Sur le lot 1 t : un léger développement pour *Asper-*

gillus flavus et *Rhizopus nigricans*, un peu plus marqué pour *Penicillium crustaceum*.

Au bout de six jours, on observe les résultats consignés dans les tableaux n° IV et V. Les cultures positives sont marquées du signe +.

	Série a <i>Aspergillus</i> <i>fumigatus</i>	Série b <i>Aspergillus</i> <i>flavus</i>	Série c <i>Rhizopus</i> <i>nigricans</i>	Série d <i>Penicillium</i> <i>Crustaceum</i>
Lot 1	+	0	+ +	+
Lot 2				
5 % de propylène glycol	0	0	0	+
Lot 3				
2 % de Nipagin	0	0	0	0
Lot 4				
2 % de nipasol sodé	0	0	0	0

Tableau IV. — Culture de divers champignons sur l'excipient

	Série a <i>Aspergillus</i>	Série b <i>Aspergillus</i> <i>flavus</i>	Série c <i>Rhizopus</i> <i>nigricans</i>	Série d <i>Penicillium</i> <i>Crustaceum</i>
Lot 1	+	+ +	+ +	+ + +
Lot 2				
5 % de propylène glycol	0	0	0	+
Lot 3				
2 % de Nipagin	0	0	0	0
Lot 4				
2 % de nipasol sodé	0	0	0	0

Tableau V. — Culture de divers champignons sur la pommade au tannin.

Nous avons d'autre part ensemencé avec *Penicillium Crustaceum*, des excipients renfermant des quantités de propylèneglycol allant de 0 à 20 pour 100, par doses croissant de 2 en 2 p. 100. Les échantillons n'ont pas été placés à l'étuve, mais abandonnés à découvert, dans le laboratoire. Malgré un séjour très prolongé aucun développement du champignon n'a pu être observé. Aucune autre moisissure ne s'est d'ailleurs manifestée. De ces différentes observations, on peut donc conclure que les antiseptiques utilisés se montrent efficaces à la dose de 2 p. 1000. On constate aussi l'action du propylèneglycol, qui toutefois ne s'oppose pas très fortement au développement du *Penicillium Crustaceum*.

TOXICITE EVENTUELLE DES PREPARATIONS A BASE DE GLYCOLS

L'attention s'est trouvé attirée sur la toxicité des glycols, il y a quelques années, à la suite d'accidents survenus après ingestion d'un élixir comportant du diéthylène-glycol employé comme solvant (42).

Depuis les premiers travaux, de nombreux essais de toxicité ont été réalisés, portant surtout sur le glycol éthylénique, le diéthylène-glycol, le propylèneglycol.

Ces trois corps ont des actions qui sont assez comparables.

L'intoxication aiguë chez l'animal, obtenue par injections intramusculaires entraîne l'apparition de lésions rénales (néphrite hémorragique) de lésions hépatiques et de lésions cardiaques. L'introduction par voie veineuse permet d'observer après une accélération des mouvements respiratoires, et une augmentation de leur amplitude un arrêt de la respiration. En même temps la pression sanguine s'abaisse tandis que s'amplifient les battements du cœur: finalement il y a arrêt du cœur.

L'intoxication chronique a été obtenue sur l'animal par divers auteurs : ceux-ci ont opéré généralement sur le rat, auquel le corps étudié est administré en l'ajoutant à l'eau de boisson de l'animal. HANZLIK (43) observe la mort des animaux après des absorptions variant de 4 à 27 gr. de glycol ordinaire par kilog. d'animal. HAAG et AMBROSE (44) opèrent sur le diéthylèneglycol et obtiennent en 8 jours la mort des animaux auxquels on donne une eau chargée de 10 p. 100 de produit, tandis que des témoins absorbant la même quantité de glycérine ne sont pas le moins du monde incommodés. SEIDENFELD et HANZLIK (45) utilisent le propylène glycol dans l'eau de bois-

son des rats et constatent que les concentrations inférieures ou égales à 10 p. 100 sont sans effet marqué.

Des expériences diverses auxquelles se sont livrés, en plus des quelques auteurs cités, un grand nombre d'expérimentateurs, il résulte que la dose minima mortelle exprimée par kilogramme d'animal est la suivante, introduite par injections intramusculaires ou intraveineuses, pratiquées sur le rat :

Pour l'éthylèneglycol :	de 3,5 cc. à 9 cc.
Pour le diéthylèneglycol :	de 6 cc. à 9 cc.
Pour le propylèneglycol :	de 6 cc. à 14 cc.

Si l'administration est faite par la bouche, la toxicité va de même en décroissant, de l'éthylèneglycol au propylèneglycol.

Les résultats sont concordants dans l'ensemble, compte tenu des variations liées aux différences d'espèces d'animaux auxquelles on s'est adressé, et sauf chez le chien pour lequel HANZLIK et NEWMAN (43) observent une toxicité égale des trois glycols, les toxicités vont en décroissant dans l'ordre :

Glycol ordinaire — diéthylèneglycol — propylèneglycol.

Tout récemment, LAUNOY (46) a complété ces données en étudiant la tolérance locale des glycols et du glycérol sur l'intestin, le rectum et le colon descendant, essais pratiqués sur le cobaye. Tous les corps étudiés provoquent la défécation rapide, dans des conditions et des délais identiques. De plus ces différents produits provoquent une congestion des différentes muqueuses pouvant entraîner de petites hémorragies. Le glycérol se montre le plus irritant des corps ainsi essayés, le glycol ordinaire étant le moins irritant.

Ce même auteur a étudié la toxicité générale de ces

mêmes poly-alcools en opérant sur le cobaye par injections sous-cutanées, sur la souris par voie gastrique.

Il estime ainsi que, par voie sous-cutanée les doses qu'il faut injecter par kilog. d'animal pour obtenir la mort sont de 15 cc. pour les trois glycols et 12,5 cc. pour le glycérol.

Sur la souris, par voie gastrique les doses qu'il faut atteindre par kilog. d'animal pour obtenir la mort, sont les suivantes :

Ethylèneglycol :	de 13 cc. à 15 cc.
Diéthylèneglycol :	de 15 cc. à 18,5 cc.
Propylèneglycol :	de 21 cc. à 30 cc.
Glycérol :	de 37,5 cc. à 45 cc.

Mais considérant, non les volumes ou les poids de produits nécessaires pour entraîner la mort de l'animal, LAUNOY compare ensuite les diverses activités en faisant intervenir les poids moléculaires de chacun des corps : « Si on appelle unité toxique le poids de chaque composé qui, donné per os, serait léthal 100 p. 100 en rapportant toujours au kilog., chaque molécule contiendra un nombre x d'unités toxiques/kg.

Ainsi d'après les expériences sur la souris :

L'éthylèneglycol contient : 4,2 unités toxiques (P. M. = 62).

Le diéthylèneglycol contient : 6,3 unités toxiques (P. M. = 106).

Le propylèneglycol contient 3,4 unités toxiques (P. M. = 76).

Le glycérol contient : 1,9 unités toxiques (P. M. = 92).

On peut ainsi comparer la toxicité moléculaire de différents composés, celle du glycol étant prise comme unité on a, pour la toxicité par voie gastrique :

Toxicité du glycol ordinaire	1
Toxicité du diéthylèneglycol	1,5
Toxicité du propylèneglycol	0,81
Toxicité du glycérol	0,45

Le même calcul appliqué à l'évaluation de la toxicité de ces corps, *injectés par voie sous-cutanée* (cobaye) conduit au résultat suivant :

Toxicité du glycol ordinaire	1
Toxicité du diéthylèneglycol	1,7
Toxicité du propylèneglycol	0,81
Toxicité du glycérol	1,29

Les circonstances présentes nous ont empêché d'expérimenter sur l'animal pour étudier l'absorption cutanée des glycols et des esters de glycol, question que nous nous réservons de reprendre ultérieurement.

Nous sommes passés directement à l'essai clinique. L'effet des préparations utilisées renferment des doses minimes de diéthylèneglycol : 4 gr. 30 pour 100 gr. de pommade environ. Encore celui-ci se trouve-t-il, non sous forme libre, mais sous forme combinée. Aucun accident et aucun incident n'ont été signalés au cours de milliers d'applications parfois très massives de pommades préparées avec cet excipient.

Nous avons examiné l'urine des malades traités de la sorte pour y doser les oxalates, avant et après traitement. Nous avons utilisé pour ces dosages la méthode de BARTH : précipitation de l'acide oxalique par le chlorure de calcium en milieu ammoniacal. On traite l'oxalate de calcium obtenu par l'acide chlorhydrique, et l'acide oxalique est extrait à l'éther.

On précipite à nouveau à l'état de sel de calcium et on calcine. On pèse le résidu de chaux après l'avoir transformé en sulfate.

On peut tout aussi bien terminer le dosage volumétri-

quement en titrant l'acide oxalique de l'oxalate de calcium, en milieu sulfurique par le permanganate de potas-

N

sium — à la microburette, ou mieux, en utilisant la

100

technique préconisée par VELLUZ et DESCHAZEUX (47) qui consiste à ajouter à l'oxalate de calcium en milieu

N

sulfurique une quantité connue de permanganate —

100

et à titrer l'excès de permanganate par iodométrie.

Dans cette méthode l'extraction éthérée de l'acide oxalique a été réalisée en plaçant le récipient dans un agitateur à secousses et pendant un temps prolongé, pour chacune des extractions pratiquées.

Nous n'avons pu, dans aucun cas, déceler une oxalurie augmentée de façon nette à la suite de l'application de l'excipient.

Utilisant des pommades renfermant du propylèneglycol (5 p. 100) nous avons cherché dans les urines l'acide glycuronique, MIURA (48) ayant signalé l'élimination du propylèneglycol sous forme de dérivés glycuroniques. Nous avons utilisé la réaction de TOLLENS à la naphto-résorcine. Cette méthode ne nous a jamais montré d'augmentation de la teneur en acide glycuronique. Nous avons même essayé de trouver une augmentation de l'acide glycuronique à la suite de frictions locales prolongées avec du propylèneglycol, dans les régions des aisselles et du creux poplité : la réaction n'a pas été plus intense sur les urines émises après cette application (1 h. et 12 h. après) que sur les urines prélevées antérieurement.

On peut donc dire que jusqu'ici, l'emploi de ces excipients n'a provoqué aucun accident, n'a entraîné aucun

trouble particulier chez les sujets qui ont été soumis à leur application.

Nous avons crain, en essayant ces produits, qu'ils ne produisent sur la peau une certaine irritation et parfois des intolérances. Jusqu'ici, et nous suivons avec attention ces applications depuis plusieurs mois, il n'a jamais été observé d'intolérance à l'excipient. Les irritations qui sont parfois observées ne sont pas plus nombreuses que celles que l'on peut rencontrer dans l'emploi des excipients habituels.

Une preuve supplémentaire de la bonne tolérance des tissus vis-à-vis de ces produits est donnée par leur emploi pour les toucher vaginaux et rectaux et pour les massages prostatiques. Cete dernière utilisation, surveillée attentivement, n'a jamais entraîné d'inflammation particulière des muqueuses intéressées.

Nous avons même fait essayer des excipients sous la forme d'une pommade ophtalmique au stéarate mercurique, renfermant 3,54 % de stéarate mercurique (dose correspondant à la teneur en mercure de la pommade à l'oxyde jaune à 1 %), et 5 pour 100 de propylèneglycol. Cette préparation donne, jusqu'ici satisfaction : elle est parfaitement tolérée et elle n'entraîne aucune irritation de la cornée.

Il semble donc qu'on puisse utiliser ces produits, sur la peau saine comme sur la peau malade sans avoir à redouter ni accidents toxiques, ni intolérances cutanées fréquentes.

On peut donc dire, pour conclure, que l'excipient proposé, additionné de propylèneglycol, conduit à des préparations dont la conservation déjà assez bonne peut être améliorée par l'introduction de faibles doses des anti-septiques cités. Les pommades obtenues en utilisant cet

excipient sont bien tolérées par la peau, et malgré une dessiccation plus rapide que celle des produits habituels, elles donnent satisfaction au point de vue clinique. La transformation en stéarates des sels métalliques introduits dans les formules ne semble pas un obstacle formel à l'emploi de ces produits : les pommades ainsi préparées ont donné, à l'usage, des résultats comparables à ceux obtenus par application des pommades préparées avec les excipients habituels.

CHAPITRE III

UTILISATION DU STEARATE D'ALUMINIUM POUR LA PREPARATION D'EXCIPIENT POUR POMMADE

Nous avons vu que le stéarate d'aluminium était soluble dans les huiles minérales et végétales, et que les solutions obtenues étaient plus visqueuses que les huiles employées comme solvant. Cette propriété est beaucoup plus marquée pour les huiles minérales que pour les huiles végétales. L'addition de 5 gr. de stéarate d'aluminium à 100 cc. d'huile de paraffine officinale donne par dissolution à chaud puis refroidissement, une masse solide, homogène, alors que le même traitement sur de l'huile d'olive n'aboutit qu'à une augmentation de viscosité de l'huile qui reste liquide.

Cette propriété du stéarate d'aluminium a été utilisée dans la confection d'huiles lubrifiantes que l'on peut ainsi obtenir plus consistantes pour permettre le graissage sous pression.

Nous avons cherché à employer le stéarate d'aluminium pour transformer des huiles minérales en masses solides permettant leur emploi pour la confection de pommades.

Nous sommes partis, non d'huile de paraffine, ce qui

eut été sans intérêt, mais de produits industriels constitués par des résidus de distillation de l'industrie des pétroles dénommé couramment « Sipndel-Oil ». La fraction utilisée a une densité de 0,92, à l'état brut.

C'est un liquide épais, noir, à toucher gras et à odeur de pétrole assez prononcée. Il est nécessaire de lui faire subir une purification pour le décolorer le plus possible et atténuer son odeur. Cette purification comporte un raffinage chimique et un raffinage physique.

Le raffinage consiste à battre le produit avec de l'acide sulfurique à 60° Baumé. On emploie 5 volumes d'acide pour 100 volumes de produit. L'agitation est maintenue pendant au moins 15 minutes. Un repos de deux heures permet une séparation par décantation.

On renouvelle l'opération exactement dans les mêmes conditions, mais cette fois avec de l'acide sulfurique pur, bouilli (acide 100 p. 100). Les proportions utilisées sont les mêmes que dans le cas précédent.

Après élimination par décantation, des boues sulfuriques produites au cours de ces deux manipulations successives, on élimine l'acide sulfurique par lavage à l'eau :

Un premier lavage se fait sans agitation, en laissant couler l'eau le long des parois des récipients.

On fait alors un nouveau lavage, mais cette fois avec une légère agitation.

S'il se produit une émulsion, on procède à une décantation à chaud.

Ces lavages sont suivis d'un traitement alcalin en deux temps :

On emploie une solution de soude à 10 p. 100 de soude qu'on ajoute dans la proportion de 5 volumes de solution pour 100 volumes de produit. On agite pendant 15 minutes, après un repos suffisant on décante.

Une deuxième opération strictement identique est alors répétée.

Le produit obtenu après décantation est cette fois lavé avec de l'eau distillée jusqu'à ce que les eaux de lavage soient neutres.

Le raffinage chimique est donc terminé et on procède au séchage de l'huile obtenue, celle-ci ayant entraîné de l'eau au cours de ces différents traitements : ce séchage s'obtient par passage de l'huile dans une série de chaudières à circulation de vapeur, les températures s'élevant progressivement d'une chaudière à la suivante. On élimine ainsi la majeure partie de l'eau. On termine cette élimination en chauffant l'huile à une température un peu inférieure à son point d'ébullition : cette opération permet en même temps de chasser les fractions légères qui pourraient se trouver dans le produit et les gaz dissous.

On peut alors procéder à la décoloration par raffinage physique.

On traite l'huile colorée par une terre décolorante (la terre Clarsil donne de très bons résultats), à une température de 110°C qui permet d'avoir un produit suffisamment fluide. On peut ou bien procéder rapidement, par turbo-agitation (l'opération demande 15 minutes) ou bien créer l'agitation par barbotage d'un courant d'azote (l'opération est alors plus longue et demande environ une heure). Il suffit ensuite de filtrer pour recueillir le produit final.

Le produit obtenu est un liquide gras visqueux, légèrement coloré en jaune clair. Il a une fluorescence bleue. Il présente une légère odeur de pétrole caractéristique, mais peu accusée :

Point d'ébullition : 360°C (760 mm).

Densité : 0,88.

Ce produit brûle en donnant une flamme très éclatante.

Cette substance additionnée d'une proportion convenable de stéarate d'aluminium est susceptible de fournir une masse consistante :

A 100 cc. de produit on ajoute des doses croissantes de stéarate d'aluminium :

1 gr. — 2 gr. — 3. gr. — jusqu'à 10 gr.

On chauffe avec précaution, pour éviter l'inflammation de la masse, à une température d'environ 150°C que l'on maintient jusqu'à fusion complète du stéarate d'aluminium dans l'huile.

On retire alors du feu et on laisse refroidir, en ayant soin de ne pas agiter.

Les échantillons sont observés après complet refroidissement :

L'échantillon à 1 p. 100 est encore liquide, mais il est très visqueux.

L'échantillon à 2 p. 100 est formé d'une masse fluide.

L'échantillon à 3 p. 100 est solide et on peut retourner le récipient qui le contient.

Les échantillons suivants forment des masses de plus en plus consistantes.

Toutefois, l'aspect du produit à 6 p. 100 et de celui à 10 p. 100 est sensiblement le même et le second n'est qu'un peu plus ferme que le premier.

Ces différentes gelées sont transparentes, légèrement colorées en jaune clair. Elles ont un toucher gras et s'étalent facilement sur la peau.

Si on les triture au mortier, leur transparence disparaît par inclusion de petites bulles d'air dans la masse.

Nous avons déterminé au viscosimètre de BAUME, la

viscosité du produit initial et celle de quelques préparations :

La viscosité absolue de l'huile primitive à 22° est 29 centipoises. Elle atteint à la même température 41 centipoises après addition de 1 p. 100 de stéarate d'aluminium.

La consistance obtenue pour les diverses préparations est fonction de divers facteurs :

1°) *Nature de l'huile employée* : la consistance de l'huile non purifiée ou incomplètement purifiée, traitée par ce procédé est un peu plus ferme que celle de l'huile bien purifiée.

2°) *Humidité retenue par le stéarate d'aluminium* : plus celui-ci est sec et plus la préparation est ferme et transparente.

3°) *Conditions de refroidissement* : ces conditions jouent un rôle extrêmement important : si on agite pendant le refroidissement, les masses qui se solidifient autour de l'agitateur, refroidies rapidement deviennent vite solides et fermes, tandis qu'il reste de l'huile non solidifiée. On obtient ainsi une masse hétérogène, qui souvent se fluidifie spontanément, quand le milieu a repris la température ordinaire.

Si la préparation est faite dans des récipients de grande taille, le refroidissement se fait plus vite à la périphérie et on obtient ainsi un moulage solide de la paroi du récipient, tandis que la masse enfermée au centre est restée fluide. Or, une agitation ultérieure ne réussit pas à donner un produit homogène.

Le meilleur procédé consistera donc à utiliser un stéarate d'aluminium convenablement séché, à répartir la so-

lution obtenue à chaud et de préférence à température aussi basse que possible, dans des récipients de petite dimension, dans lesquels on laissera la masse reprendre la température normale, sans l'agiter et sans user de moyens de refroidissement trop rapides (des récipients de 1 à 2 litres conviennent fort bien).

Les masses plus ou moins fermes que l'on obtient par cette méthode peuvent servir à la préparation de pommades.

Les pommades par simple mélange sont obtenues sans aucune difficulté.

L'absorption de l'eau et des solutions salines se réalise assez facilement, grâce aux propriétés émulsionnantes que le stéarate d'aluminium apporte dans cette préparation.

L'incorporation de l'alcool se fait sans difficultés. Il en est de même pour la glycérine.

Nous avons réalisé avec de l'huile ainsi additionnée de 6 gr. de stéarate d'aluminium pour 100 cc. d'huile, toute une série de préparations (pommade à l'oxyde de zinc, pommade à l'oxyde jaune de Mercure, pommade de Dalibour, etc...).

Ces formules s'exécutent sans difficultés.

Les préparations ont été essayées, en l'absence de tout médicament, au seul titre d'isolant et de corps gras, sur des malades qui n'ont montré aucune irritation, aucune intolérance à leur égard.

Elles ont toujours été parfaitement supportées.

Il semble donc qu'on puisse les employer pour la réalisation de pommades, sauf dans le cas où la nécessité d'incorporer de grosses quantités de liquides ou de médicaments très fluides, conduirait à une gelée trop peu consistante.

Mais, associées aux excipients que nous avons décrits dans le chapitre qui précède, elles permettent d'obtenir des pommades à la fois consistantes et ne se desséchant pas sur la peau du malade. La proportion de 10 à 15 p. 100 de cette huile solidifiée dans les excipients, les rend tout à fait onctueux et gras sur la peau : ceux-ci laissent alors sur l'épiderme une couche grasse isolante, qui ne se dessèche pas.

CONCLUSIONS

Les différents essais rapportés au cours de notre travail, nous amènent à formuler les conclusions suivantes :

L'acide stéarique fournit avec la triéthanolamine un sel qui possède un pouvoir émulsionnant très marqué. Les combinaisons que ce même acide donne avec les premiers termes des glycols : éthylène glycol, propylène glycol et diéthylène glycol, constituent des produits solides, insolubles dans l'eau, mais pouvant former avec celle-ci des émulsions. Cette propriété est particulièrement marquée pour le monostéarate du diéthylèneglycol. Parmi les stéarates métalliques, sels peu solubles et se décomposant assez aisément, le stéarate mercurique est particulièrement fragile. Le stéarate d'aluminium communique aux huiles une viscosité élevée et un pouvoir émulsif marqué.

Les propriétés de ces corps peuvent trouver en pharmacie diverses applications :

1°) Pour la préparation d'émulsions : exemple de l'émulsion au benzoate de benzyle.

2°) Pour la préparation d'excipients pour pommades, utilisant les propriétés émulsives du monostéarate de diéthylène glycol et du stéarate d'éthanolamine. L'addition de propylène glycol à ces excipients, permet d'en rendre l'emploi plus général. Ces produits renferment plus de 75 p. 100 d'eau et permettent ainsi de restreindre

la proportion de corps gras et d'hydrocarbures naturels employés pour la confection des pommades. Ce sont des produits intermédiaires, par leur composition, entre les pommades proprement dites et les pâtes dermiques. En présence de sels métalliques ils font passer ceux-ci à l'état de stéarates métalliques. Leur emploi n'est pas général mais permet néanmoins, l'exécution de nombreuses formules. L'application des pommades ainsi préparées ne semble faire apparaître aucune intolérance, aucun trouble chez le malade qui en est l'objet.

3°) Pour la préparation d'excipients pour pommades obtenus en solidifiant des huiles de pétrole par dissolution à chaud de stéarate d'aluminium.

Vu
Le Doyen :
DAMIENS

Vu
Le Président de la Thèse :
R. FABRE

Vu et permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions de Recteur de l'Académie de Paris
CH. MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

- (1) POWER et MOORE. — The Constituents of the bark of *Prunus Serotina*. (*The Journal of the chemical society London*, 1909 95, p. 248).
- (2) POWER et ROGERSON. — Chemische Untersuchung von Jalape. (*Chemischen Zentralblatt* 1909, II, p. 984).
- (3) GRIGUAUD et COLL. — *Traité de Chimie Organique*, T. IX, p. 351.
- (4) BOUIS (J.) et PIMENTEL. — Composition de la stéarine végétale extraite des graines du Brindonia. (*Comptes Rendus*, T. XLIV, p. 1355).
- (5) FISCHER (F.) et SCHNEIDER (N.). — Einiges über die bei der oxydation des paraffines entstehenden Fettsäuren. (*Berichte der Deutschen chemischen gesellschaft*, 1920, III, p. 922).
- (6) FABRE (R.). — La préparation des acides gras par oxydation des paraffines. (*Journal de Pharmacie et de chimie*, 1921, t. XXIII, p. 94).
- (7) LEMAIRE (E.). — La synthèse des acides gras par oxydation catalytique des hydrocarbures lourds. (*Génie civil*, 1939 — 9 — 12).
- (8) BERTHELOT et PEAN DE SAINT-GILES. — *Annales de Pharmacie et de Chimie*, T. LXV, p. 397.
- (9) HEINTZ. — *Annales Poggendorf*, T. LXXXVII, p. 21.
- (10) GUEUX (E.). — Sur quelques dérivés de l'acide stéarique. (*Thèse doctorat université Pharmacie*, Paris 1908).
- (11) GRIGNARD et COLL. — *Traité Chimie Organique*, T. IX, p. 354.

- (12) *Brevet D. R. P.* — 403 — 643.
- (13) *Brevet Canadien* — 298 — 851 — 1930 REID et LEWIS.
- (14) J. BIGEON. — Les Ethanolamines. (*Conférence du Centre Perfectionnement Technique*).
- (15) *Brevet Anglais* — 206 — 563.
- (16) ARNOLD. — *Brevet Américain* — 17 99722.
- (17) HIEBER (W.) et LEVY (E.). — Das Komplexchemische Verhalten der Athylolamine. (*Zeitschrift für Anorganische Chemie*, 1934, 219, p. 225).
- (18) TETTAMANZI (A.) et CARLI (B.). — Sopra altri composti che la trielanolamina forma con sali di metalli bivalenti. (*Gazzetta chimica Italiana* — 1934 — 64, p. 315).
- (19) JAFFE (E.). — Nouvelle méthode pour la recherche de la triéthanolamine et pour la détermination colorimétrique du nickel et de la triéthanolamine. (*Industrie chimique*, 1934, T. 21, p. 268).
- (20) JAFFE (E.). — Quelques nouvelles réactions de la triéthanolamine. (*Industrie chimique*, 1934, T. 21, p. 586).
- (21) LEYMARIE (J.). — Dosage de l'humidité par une méthode physique dans les médicaments et les aliments. (*Thèse Doctorat d'Université Pharmacie*, Paris 1932).
- (22) GREGORY et SCHARMANN. — Carbon Dioxide Scrubbing by Amine solutions. (*Industrial and Engineering Chemistry*, 1937, T. 29, p. 514).
- (23) *Revue des Produits chimiques* — 1930, T. 33 — p. 33 et 195.
- (24) BIGEON (J.). — Les détergents additionnels. (*Conférence du centre de perfectionnement technique*, p. 12-14).
- (25) WURTZ. — Mémoire sur les glycols ou alcools diatomiques. (*Annales de Chimie et de physique*, 3^e Série, T. LV, p. 400).
- (26) ZELLER et HUFNER. — Ueber eine einfache Darstellungsweise des glykols. (*Journal für praktische Chemie*, 1875 — T. II, p. 229).

- (27) MATIGNON (C.), MOUREU (H.) et DODE (M.). — Sur l'hydratation de l'oxyde d'éthylène. (*Bulletin de la Société Chimique de France*, 1934, T. I, p. 1308).
- (28) HENRY. — Sur l'hydratation sulfurique des oxydes éthyléniques. (*Comptes Rendus* — 1907 — 144 — p. 1.405).
- (29) WURTZ. — Transformation du gaz oléfiant en acides organiques complexes. (*Comptes Rendus* — 1860 — 51, p. 162).
- (30) EVANS (W.). — The oxidation of propylene glycol with potassium permanganate. (*Journal of the American Chemical Society*, 1929 — 45 — p. 171).
- (31) NEUE ARZNEIMITTEL. — *Apoteker Zeitung* — 1929, T. XLIV, p. 652).
- (32) KISSMEYER (M.-A.). — Le traitement de la gale par le benzoate de benzyle. (*Bulletin Médical*, 1935 — Novembre, p. 821).
- (33) TOURAINE (A.) et LEROUX (H.). — Traitement de la gale par le benzoate de benzyle en pommade cellulosique. (*Bulletin de la Sté Française de Dermatologie et Syphiligraphie*, 1938, Mai, p. 831).
- (34) BERTHELOT et JUNGFLEISCH. — *Chimie Organique* — T. I, p. 302.
- (35) GORIS et LIOT. — *Pharmacie galénique*, II, page 1616. Masson éd. Paris 1939.
- (36) GATTEFOSSE. — Esthétique physiologique et cosmétique moderne. Girardot éd. Paris 1938.
- (37) LEBEAU et COURTOIS. — *Traité de Pharmacie Chimique*, T. 1, p. 965, Masson éd. Paris 1938.
- (38) AMIEL et BARRIOL. — Sur l'action des monoacides organiques sur leurs sels cuivriques vers 230°C et la préparation des sels cuivreux des acides gras. (*Bulletin de la Sté Chimique de France*, 1939, T. 6, p. 1270).
- (39) BERTHELOT (A.), AMOUREUX et DEINSE. — Sur quelques propriétés de la triéthanolamine. (*Bulletin de la Sté de Chimie Biologique*, 1936, T. XVIII, p. 652).

- (40) NAHRMITTELFABRIK, JULIUS PENNER (A.O.) ABT Chemie. — Berlin Schöneberg.
- (41) Ethers de l'acide paraoxybenzoïque utilisés comme antiseptiques et agents de conservation des produits alimentaires et pharmaceutiques. (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1931 T. XIII, p. 638).
- (42) HAROLD TAEGER. — 93 todliche Vergiftungen durch Diäthylen-glycol. (*Sammlung von Vergiftungsfullen*, 1938 — V. 9, p. 3).
- (43) HANZLIK, NEWMAN, VON WINKLE, LEHMAN et KENNEDY. — Toxicity, Fasts and excretion of propylene glycol and some other glycols. (*Journal Pharmacology and experimental Thérapeutic* — 1939 — 67 — 101).
- (44) HAAG (H.-B.) et AMBROSE. — Studies on the physiological effect of diethyleneglycol. Toxicity and Fate. (*Journal of Pharmacology and experimental therapeutic*. — 1937 — 59 — 93).
- (45) SEIDENFELD et HANZLIK. — The general properties, Actions anti Toxicology of propylèneglycol. (*Journal of Pharmacology and experimental therapeutic* 1932 — 44 — 109).
- (46) LAUNOY (L.). — Sur la toxicité des glycols. (*Communication à la Sté de Pharmacie de Paris*, le 7 mai 1941 (pas encore publié).
- (47) VELLUZ et DESCHASEAUX (R.). — Recherches expérimentales sur les techniques calcimétriques à l'oxalate. (*Bulletin de la Sté de Chimie biologique*, 1931, T. XIII, p. 797).
- (48) MIURA. — Über des Verhalten von Aethylenglycol, Propylen-glycol and glycerin in Tierkörper. (*Biochemisches Zeitschrift*, 1911 — 36 — p. 25).
-

TABLE DES MATIERES

	PAGES
Introduction	11
Première partie. — Etude de l'acide stéarique, des glycols et de leurs stéarates, des éthanolamines et de leurs stéa- rates	15
Acide stéarique	17
Ethanolamines	26
Stéarate d'éthanolamine	26
Glycol	39
Diéthyléneglycol	43
Propyléneglycol	46
Stéarates de glycols	49
Stéarate d'aluminium	53
Deuxième partie. — Application en pharmacie des diverses stéarates étudiés	55
Chapitre I. — Emploi du stéarate d'éthanolamine comme émul- sionnant	57
Chapitre II. — Excipients pour pommades à base de stéarates de diéthylène glycol et d'éthanolamine	61
Action des sels métalliques sur les excipients	71
Dessication spontanée des excipients	86
Altérations cryptogamiques des excipients	93
Toxicité éventuelle des excipients	100
Chapitre III. — Excipients pour pommades, à base de stéarate d'aluminium	107
Conclusions	114
Bibliographie	116

